

THÈSE PRÉSENTÉE POUR OBTENIR LE GRADE DE

## DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE SOCIÉTÉS, POLITIQUE, SANTÉ PUBLIQUE  
SPÉCIALITÉ SANTÉ PUBLIQUE, OPTION BIOSTATISTIQUE

Par Chloé PASIN

### MODÉLISATION ET OPTIMISATION DE LA RÉPONSE À DES VACCINS ET À DES INTERVENTIONS IMMUNOTHÉRAPEUTIQUES. APPLICATION AU VIRUS EBOLA ET AU VIH.

**Modeling and optimizing the response to vaccines and immunotherapeutic  
interventions. Application to Ebola virus and HIV.**

Sous la direction de Rodolphe THIÉBAUT et François DUFOUR

Soutenue le 30/10/18 à Bordeaux

#### Membres du jury

MOLINA-PARÍS Carmen, Professor, University of Leeds (Leeds, UK)	Présidente
DE SAPORTA Benoîte, Professeure, Université de Montpellier (Montpellier, France)	Rapporteure
HENS Niel, Hoogleraar, Hasselt University (Hasselt, Belgique)	Rapporteur
CRAUSTE Fabien, Chargé de Recherche, CNRS (Bordeaux, France)	Examineur
DUFOUR François, Professeur, Institut Polytechnique de Bordeaux (Bordeaux, France)	Co-directeur de thèse
THIÉBAUT Rodolphe, Professeur, Université de Bordeaux (Bordeaux, France)	Directeur de thèse



# Contents

<b>Remerciements</b>	<b>7</b>
<b>Scientific production</b>	<b>11</b>
<b>Abbreviations and notations</b>	<b>15</b>
<b>Résumé substantiel</b>	<b>17</b>
<b>1 Introduction</b>	<b>27</b>
<b>2 Immunological challenges</b>	<b>31</b>
2.1 Generalities on the human immune system . . . . .	31
2.1.1 Actors of the immune response . . . . .	31
2.1.2 Phases of the adaptive immune response . . . . .	34
2.1.3 Immunological memory and secondary responses . . . . .	36
2.2 Vaccine development . . . . .	37
2.2.1 Principle of vaccination . . . . .	37
2.2.2 Challenges in vaccine development for infectious diseases . . . . .	38
2.2.2.1 Clinical development . . . . .	39
2.2.2.2 Prime-boost regimens . . . . .	40
2.2.2.3 Variability of the immune response . . . . .	40
2.3 The role of mathematical modeling . . . . .	43
<b>3 Modeling the immune response to Ebola vaccine</b>	<b>47</b>
3.1 Biological and clinical context . . . . .	47
3.1.1 General introduction on Ebola . . . . .	47
3.1.1.1 Ebola virus disease . . . . .	47
3.1.1.2 West Africa epidemic . . . . .	49
3.1.1.3 Prevention measures and therapeutic developments . . . . .	50
3.1.2 Ebola vaccine development . . . . .	51
3.1.2.1 Clinical state of the art . . . . .	51
3.1.2.2 Immune marker of interest . . . . .	56

3.1.3	Modeling the humoral immune response: state of the art . . . . .	57
3.1.3.1	Dynamics of the humoral immune response . . . . .	57
3.1.3.2	Models for the antibody decay . . . . .	58
3.1.3.3	Mechanistic models for the humoral response to vaccine . . . . .	61
3.2	Method: parameters estimation . . . . .	64
3.2.1	The population approach . . . . .	64
3.2.2	Estimation with NIMROD . . . . .	65
3.2.2.1	General model . . . . .	66
3.2.2.2	Likelihood and scores computation . . . . .	66
3.2.2.3	Newton-like algorithm for likelihood maximization . . . . .	67
3.2.2.4	Prior distributions . . . . .	70
3.2.2.5	Individual parameters . . . . .	71
3.2.2.6	Model selection . . . . .	71
3.2.3	Estimation with other tools . . . . .	72
3.3	Application of the mechanistic modeling to Ebola vaccine trial data: <b>"Dynamics of the humoral immune response to a prime-boost Ebola vaccine: quantification and sources of variation"</b> . . . . .	73
3.4	Discussion . . . . .	95
3.4.1	Additional insights . . . . .	95
3.4.2	Through more complete models of the humoral immune response . . . . .	96
3.4.3	Through a systems vaccinology approach . . . . .	99
4	<b>Optimizing immune therapies in HIV-infected patients</b>	<b>105</b>
4.1	Biological and clinical context . . . . .	105
4.1.1	General introduction on HIV . . . . .	105
4.1.1.1	HIV epidemic . . . . .	105
4.1.1.2	HIV infection . . . . .	106
4.1.1.3	Combination Antiretroviral Therapy . . . . .	108
4.1.1.4	Immune therapy with interleukin-7 . . . . .	110
4.1.2	Mathematical modeling of IL-7 immunotherapy . . . . .	111
4.1.2.1	Effect of IL-7 injections on CD4 <sup>+</sup> T cell dynamics . . . . .	111
4.1.2.2	Effect of repeated cycles of IL-7 injections on CD4 <sup>+</sup> T cell dynamics . . . . .	113
4.1.2.3	Simulation and comparison of clinical protocols . . . . .	116
4.2	Method: optimal control . . . . .	117
4.2.1	Optimizing clinical protocols . . . . .	117
4.2.1.1	Possible approaches . . . . .	117

# CONTENTS

4.2.1.2	Bayesian approach for adapting protocols . . . . .	119
4.2.2	Optimal control on piecewise deterministic Markov processes . . . .	120
4.2.2.1	Uncontrolled PDMPs . . . . .	121
4.2.2.2	Impulse control of PDMPs . . . . .	123
4.2.2.3	Numerical aspects . . . . .	126
4.3	Application of the optimal control to the IL-7 context: <b>"Controlling IL-7 injections in HIV-infected patients"</b> . . . . .	127
4.4	Discussion . . . . .	157
4.4.1	Numerical method: consistency with theoretical results, calibration, performance . . . . .	157
4.4.2	Cost function . . . . .	159
4.4.3	Improving the biological model . . . . .	161
4.4.4	The challenge of both estimation and optimization . . . . .	162
4.4.5	Prospects in vaccinology . . . . .	164
5	<b>General discussion</b>	<b>167</b>
	<b>Bibliography</b>	<b>172</b>
	<b>Appendix A Article.</b>	
	<b>"Ebola vaccine development: Systematic review of preclinical and clinical studies, and meta-analysis of determinants of antibody response variability after vaccination"</b>	<b>193</b>
	<b>Appendix B Article.</b>	
	<b>"Adaptive protocols based on predictions from a mechanistic model of the effect of IL7 on CD4 counts"</b>	<b>209</b>



# Remerciements

Je souhaite d'abord remercier Rodolphe Thiébaut. J'ai beaucoup appris pendant ces années de travail avec toi. Malgré ton emploi du temps de ministre, tu as toujours su te rendre disponible lorsqu'il le fallait. Merci pour ta bienveillance, ton énergie, ta confiance en moi et ta façon de trouver les bons mots lorsque j'avais besoin d'être remotivée. Je souhaite également te remercier pour les opportunités que tu m'as données, notamment par l'intermédiaire des nombreuses collaborations que j'ai eu depuis mon stage de master jusqu'à la fin de cette thèse. J'ai conscience de la chance que ça a été pour moi. J'espère sincèrement que nous continuerons à travailler ensemble sur d'autres projets.

Je remercie également François Dufour. Merci pour tes encouragements et ton enthousiasme constant durant ces 3 années de travail. Je pense que c'était un vrai défi de combiner un travail théorique avec une application clinique. C'était difficile pour moi de développer une application numérique et même si ça a pris du temps, tu n'as jamais perdu patience ni confiance en mon travail. J'espère que ce travail pourra engendrer d'autres collaborations et développements du contrôle optimal aux questions cliniques.

Fabien Crauste, merci pour ton intérêt pour mon travail et tes encouragements ces derniers mois. J'espère sincèrement avoir l'opportunité de travailler avec toi sur de futurs projets. Benoîte de Saporta, je te remercie d'avoir accepté de rapporter ma thèse. Merci également de m'avoir donné l'opportunité de venir présenter mon travail à Montpellier. I would also like to warmly thank Niel Hens for accepting to report my thesis. I am sure it will be a good opportunity to discuss the Ebola project. Carmen Molina-París, thank you very much for accepting to be part of my jury. I hope we will have lots to discuss on both IL-7 and Ebola.

Ce travail de thèse n'aurait pas pu être conduit sans les nombreux collaborateurs avec lesquels j'ai pu échanger et travailler. Tout d'abord, le projet EBOVAC a été l'opportunité pour moi d'échanger avec de nombreuses personnes et je suis très reconnaissante d'avoir pu participer aux discussions scientifiques qui ont enrichi mon travail et ma compréhension des enjeux liés au développement vaccinal. Je remercie donc IMI pour le financement de ce projet et tous les acteurs des projets EBOVAC1&2. Je souhaite d'abord remercier l'équipe de Bordeaux, Eugénie, Laetitia, Christine B, Christine S, Anton, en particulier ceux qui m'ont aidé à distinguer plus clairement tous les développements vaccinaux en cours. Je remercie les autres collaborateurs de ces projets, notamment Thierry Van Effeltherre qui

a eu une attention particulière pour le travail de modélisation, ainsi que les principaux investigateurs des essais cliniques et les participants volontaires, sans qui je n'aurais pas pu réaliser mes travaux de modélisation. Je remercie également le Vaccine Research Institute, pour le soutien financier ainsi que l'accès aux données des études INSPIRE sans lesquelles le travail d'optimisation n'aurait pas été mené. Je remercie aussi Anne-Sophie Beignon, grâce à qui j'ai beaucoup appris en immunologie. Merci d'avoir répondu à mes nombreuses questions. Merci aussi à Jean-Louis, que j'ai apprécié recroiser à l'occasion de plusieurs meetings et conférences. I would also like to warmly thank Zoe Moodie. I enjoyed our collaboration before the start of my PhD and it has been quite long to value this work, so I would like to thank you for your constant support through the last years. I hope we will get other chances to work together in the future. I thank also Andy Yates, with who I will work on my postdoc projects. Thank you for welcoming me in New York and giving me the opportunity to attend the meeting in Iceland. I am looking forward to starting new projects with you. J'ai aussi une pensée pour les nombreuses personnes que j'ai rencontrées lors des conférences : il y a eu des rencontres très sympathiques et cela a aussi été une vraie source d'enrichissement professionnel.

Je souhaite également remercier les personnes avec qui j'ai été amenée à travailler et échanger à Bordeaux. Merci à Huilong Zhang de l'équipe CQFD, qui a su m'aider à mener à bien la programmation en Matlab. Je remercie aussi évidemment tous les membres des équipes biostatistiques et SISTM du centre INSERM U1219. En particulier, je remercie Daniel Commenges qui m'a co-encadrée lors de mon arrivée en 2014 pour mon stage de Master 2. J'ai beaucoup appris des nombreuses discussions entre Rodolphe et vous. Je voudrais également remercier Mélanie Prague : merci pour ta disponibilité lorsqu'il s'agissait de répondre aux questions sur NIMROD. J'apprécie beaucoup collaborer avec toi et j'espère que nous continuerons à travailler sur d'autres projets ensemble. Merci pour ces opportunités, en particulier le travail avec Alison, who I also thank for welcoming me a couple of days in Boston. Je remercie aussi Laura V, Irene, ainsi que Laura R, Lise et Edouard avec qui j'ai travaillé sur différents projets. J'ai beaucoup appris en travaillant avec vous tous. Je souhaite également dire un grand merci à Sandrine, sans qui je n'aurais pu effectuer autant de déplacements professionnels pour des meetings ou des réunions ou bien pour valoriser mon travail dans des conférences. Merci pour ta constante bonne humeur ainsi que ton professionnalisme et ton efficacité.

Lors de ces 2 dernières années, j'ai également obtenu un poste de moniteur à l'ISPED. Je souhaite donc remercier l'équipe pédagogique de m'avoir initiée à l'enseignement. J'espère avoir pu être à la hauteur de vos exigences. Je remercie notamment Pierre, pour ton aide organisationnelle et ta disponibilité lorsque j'avais des questions. Merci aussi à ceux avec qui j'ai été amenée à échanger, notamment Fleur, Valérie, Aurélie, Eric, Ka-



## REMERCIEMENTS

ren et Marta. Merci également à Marie Christine, Bénédicte et Carole pour la gestion administrative.

Je souhaite aussi remercier les doctorants investis dans l'association des doctorants, ainsi que les directeurs de l'EDSP2 et Ghyslaine, qui m'ont permis de participer à la vie événementielle et administrative de l'ED.

Je voudrais dire un grand merci aux personnes que j'ai rencontrées à l'ISPED et qui m'ont supportée pendant ces dernières années. Certains sont devenus bien plus que des collègues de travail. Merci au groupe des M... : ces quelques années ont été remplies d'innombrables moments de partages, bons repas, soirées, fou rires, karaokés, cours de kizomba (ou pas), sessions de running, playa, cafés aux Capu, potins dans tous les salons de thés de Bordeaux, et j'en passe. Merci donc à Robin, Anaïs et Boris pour votre bonne humeur. Merci à Mathilde pour ton oreille attentive. Merci à Henri et Loïc, je me souviens encore de mon 1er jour à l'ISPED avec vous. J'ai l'habitude de dire que vous me fatiguez mais vos zzzziit incessants m'ont quand même manqués ces derniers mois au bureau. Et enfin un grand merci aux girls, les fleurs de ma vie, pour votre belle amitié, votre soutien et les nombreux bons moments passés avec vous : Astou, la mamacita, tu es toujours pleine de bonne énergie quand on se voit ; Alexandra, avec toi on peut refaire le monde pendant des heures ; Perrine, tu es une co-bureau irremplaçable ; et Emilie, on se suit depuis le début de la thèse, dans les hauts et les bas, et ces derniers mois auraient été beaucoup plus difficiles sans toi.

Je voudrais également remercier Maude, pour ton énergie débordante et Corentin, avec qui je ne me lasse pas de discuter. Merci pour nos petites pauses culturelles à l'opéra de Bordeaux. Je remercie également Bachirou et Majid avec qui c'est toujours agréable de discuter au détour d'un bureau ou d'un couloir. Je tiens à remercier également les nombreux collègues du bureau John Snow et ceux du 45, qui ont contribué à une bonne ambiance de travail durant ces années : Hadrien, Bruno, Chariff, Solenne, Myriam, Jean Noel, Anthony, Melany, Casimir, Viviane, et ceux que j'ai oublié.

Bordeaux a aussi été le lieu de belles retrouvailles et rencontres. Je pense particulièrement à Cécile. Quel plaisir de te retrouver ici et de partager de nombreux moments ces 3 années avec toi, Patrice et évidemment Louis que j'apprécie tellement voir grandir. Merci pour votre soutien, surtout ces dernières semaines. Je voudrais également dire un grand merci à Ashod, pour ta présence et tes encouragements ces dernières années. Tu sais à quel point cela compte pour moi. Et puis je pense aussi à Arnaud, merci pour nos bons moments et ton enthousiasme pour mon travail.

Je voudrais également remercier mes amis « d'ailleurs », que j'ai retrouvés lors de mes voyages ces dernières années. Certaines amitiés se fichent de la distance. Kaleena, l'américaine frenchie, que de bons moments passés ensemble, please move to NYC soon.

Bryan, it was great to see you during the past years. Chtimi, merci de m'avoir accueillie à Paris à maintes reprises ; tu as cette capacité à savoir me faire rire en quelques secondes. Anso, ma taupine préférée, je pense que ma meilleure soirée à Bordeaux c'était avec toi ! J'ai hâte de venir voir ton nouveau chez toi. Julien, où que l'on soit, c'est toujours un bon moment avec toi. Un immense merci pour ce beau voyage en Afrique du Sud. Et enfin un grand merci à Karthik, de supporter mon sens de l'humour inexistant et d'être un si bon compagnon de voyage.

Même si je suis partie il y a déjà quelques années, Toulouse reste ma maison et la ville où j'ai construit de belles amitiés qui durent maintenant depuis longtemps. J'ai une pensée affectueuse pour Julie et Morgane, c'est toujours un bon moment de se retrouver. Je dis un grand merci à ma médecin préférée Emilie ; grâce à toi Bon Entendeur m'a beaucoup accompagnée lors de l'écriture de cette thèse... En tout cas maintenant le nouvel an à NY nous tend les bras ! Je remercie aussi Iris, même si l'on ne se voit pas souvent, je sais que l'on peut se retrouver et parler pendant des heures. Je pense aussi à la bande de loulous, que je suis heureuse de voir s'agrandir avec Hugo et Lou : merci à Lucile, Kevin l'iron man, Pauline, Popow, et enfin Romain. Un grand merci parce que tu n'as jamais cessé de t'intéresser à mon travail et tu sais l'importance que cela a pour moi.

Je finis par remercier toute ma famille, je pense en particulier à ma cousine Clairou et ma tatie Denise. J'ai une pensée pour ma mamie Blanche, j'espère qu'elle serait fière de moi si elle était là aujourd'hui. Et puis je finis par remercier ceux qui font de Saint Jean mon chez moi, l'endroit où il fait toujours bon revenir : mon frère Nico, Sarah, mes deux petits cœurs Clémence et Emma qui j'espère auront le courage d'ouvrir la thèse de leur tata un jour, mon frerot David et évidemment mes parents. Vous êtes mes piliers. Vous m'avez toujours soutenue dans mes choix et dans mon travail, et je sais que vous continuerez à le faire dans les années futures. Pour ça je vous dis un grand merci.

# Scientific production

## Articles

### Thesis publications

- Pasin C., Dufour F., Villain L., Zhang H., Thiébaut R. Controlling IL-7 injections in HIV-infected patients, *Bulletin of Mathematical Biology*, 80(9): 2349-2377, 2018.  
<https://doi.org/10.1007/s11538-018-0465-8>
- Pasin C., Balelli I., Van Effelterre T., Bockstal V., Solforosi L., Prague M., Douoguih M., Thiébaut R., with the EBOVAC1 consortium. Dynamics of the humoral immune response to a prime-boost Ebola vaccine: quantification and sources of variation, *In preparation for submission*.

### Related publications

- Villain L., Commenges D., Pasin C., Prague M., Thiébaut R. Adaptive protocols based on predictions from a mechanistic model of the effect of IL7 on CD4 counts, *Statistics in Medicine*, 2018. <https://doi.org/10.1002/sim.7957>
- Gross L., Lhomme E., Pasin C., Richert L., Thiébaut R. Ebola vaccine development: Systematic review of preclinical and clinical studies, and meta-analysis of determinants of antibody response variability after vaccine, *International Journal of Infectious Diseases*, 74: 83-96, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.06.022>

### Other publications

- Pasin C., Halloran M.E., Gilbert P.B., Langevin E., Ochiai R.L., Pitisuttithum P., Capeding M.R., Carrasquilla G., Frago C., Cortés M., Chambonneau L., Moodie Z. Periods of high dengue transmission defined by rainfall do not impact efficacy of dengue vaccine in regions of endemic disease, *Under revision in PLOS ONE*.
- Lhomme E., Richert L., Moodie Z., Pasin C., Kalams S.A., Morgan C., Self S., De Rosa S.C., Thiébaut R. Early CD4<sup>+</sup> T cell responses are associated with subsequent CD8<sup>+</sup> T cell responses to an rAd5-based prophylactic prime-boost HIV vaccine strategy, *PLOS*

ONE. 2016 Apr 28;11(4):e0152952. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152952>

- Steinwart I., Pasin C., Williamson R., Zhang S. Elicitation and identification of properties, *Conference on Learning Theory*. 2014 May 29 (pp. 482-526).

## Book chapter

- Thiébaut R., Villain L., Pasin C., Commenges D. Modelling the response to Interleukin-7 therapy in HIV-infected patients. In *Mathematical, Computational and Experimental T Cell Immunology*, Springer. Under revision.

## Communications

### Oral communications at international conferences

- Pasin C., Villain L., Dufour F., Commenges D., Thiébaut R. Use of mathematical modeling for optimizing and adapting immunotherapy protocols in HIV-infected patients. *Population Approach Group in Europe (PAGE) meeting*, Montreux, Switzerland, 2018.
- Pasin C., Prague M., Eggo R., Van Effelterre T., Balelli I., Snape M., Anazala O., Praygod G., Anywaine Z., Solforosi L., Verbruggen N., Bockstal V., Watson-Jones D., Edmunds J., Douoguih M., Thiébaut R. Modelling the humoral immune response to Ebola vaccine. Results from EBOVAC1 project. *Systems Immunology & Vaccine Design symposium*, Heidelberg, Germany, 2017.
- Pasin C., Richert L., Commenges D., Thiébaut R. Modelling the immune response to HIV vaccine. *British Society in Immunology (BSI) meeting: Mathematical modelling in Immunology*, Cambridge, United Kingdom, 2015.

### Oral communications at French conferences

- Pasin C., Dufour F., Thiébaut R. Optimisation des stratégies d'injection d'interleukine 7 pour des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine. *SMAI 2017, 8e Biennale Française des Mathématiques Appliquées et Industrielles*, Ronce-les-Bains, France, 2017.
- Pasin C., Richert L., Commenges D., Thiébaut R. Modélisation de la réponse à un vaccin VIH. *Groupe de Recherche Statistiques et Santé*, Paris, France, 2015.

## Invited talks at French conferences

- Pasin C., Thiébaut R. Modelling the humoral immune response to Ebola vaccine. *Bordeaux Modelling Workshop*, Bordeaux, France, 2016.
- Pasin C., Dufour F., Thiébaut R. Optimal administration of IL-7 in HIV-infected patients. *Bordeaux Modelling Workshop*, Bordeaux, France, 2016.
- Pasin C., Commenges D., Jarne A., Richert L., Lhomme E., Thiébaut R. Mechanistic modelling of CD4+ T cell response to rAd5/DNA HIV vaccine. *Bordeaux Modelling Workshop*, Bordeaux, France, 2014.

## Invited talks at French seminars

- Pasin C., Dufour F., Thiébaut R. Optimal administration of IL-7 in HIV-infected patients. *Séminaire de Probabilités et Statistiques*, Montpellier, France, 2017.

## Written communications (posters) at international conferences

- Pasin C., Villain L., Dufour F., Thiébaut R. Optimal administration of IL-7 in HIV-infected patients, *Systems Approaches in Immunology and Infectious Diseases*, Santa Fe, NM, USA, 2016.
- Prague M., Pasin C., Wittkop L., Duffau P., Lazaro E., Cazanave C., Vareil M., Bonnet F., Thiébaut R. In silico clinical trials for evaluation of HIV short-cycle strategies. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*, Boston, MA, USA, 2018.
- Gerold J.M., Pasin C., Balelli I., Lim S., Osuna C., Whitney J.B., Barouch D.H., Prague M., Hill A. SIV rebound kinetics following TLR7-agonist & therapeutic vaccine administration. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*, Boston, MA, USA, 2018.



# Abbreviations and notations

## Abbreviations

**Ad:** Adenovirus

**AIC:** Akaike criterion

**AIDS:** Acquired Immune Deficiency Syndrome

**ASC:** Antibody-secreting cell

**cART:** Combination Antiretroviral Therapy

**ChAd:** Chimpanzee adenovirus

**DC:** Dendritic cell

**DNA:** Deoxyribonucleic acid

**DRC:** Democratic Republic of Congo

**EBOV:** Ebola virus

**ELISA:** Enzyme-linked immunosorbent assay

**EVD:** Ebola virus disease

**FDA:** Food and Drug Administration

**GP:** Glycoprotein

**GRN:** Gene regulatory network

**HAV:** Hepatitis A virus

**HBV:** Hepatitis B virus

**HIV:** Human Immunodeficiency Virus

**HPV:** Human Papillomavirus

**IFN:** Interferon

**Ig:** Immunoglobulin

**IL:** Interleukin

**LCVa:** Approximation of the leave-one-out cross validation criterion

**MAP:** Maximum a Posteriori

**MARV:** Marburg virus

**MCMC:** Markov chain Monte Carlo

**MHC:** Major Histocompatibility complex

**mRNA:** Messenger Ribonucleic acid

**MVA:** Modified Vaccinia Ankara

**NHP:** Non-Human Primate

**NK:** Natural Killer

**NP:** Nucleoprotein

**ODE:** Ordinary Differential Equation

**PEB:** Parametric Empirical Bayes

**PDMP:** Piecewise Deterministic Markov Process

**RNA:** Ribonucleic acid

**RVS:** Robust-variance scoring

**rVSV:** Recombinant Vesicular Stomatitis Virus

**SDE:** Stochastic Differential Equation

**SUDV:** Sudan ebolavirus

**TAFV:** Tai Forest ebolavirus

**TNF:** Tumor Necrosis Factor

**VV:** Vaccinia Virus

**ZEBOV:** Zaire ebolavirus

## Notations

- In chapter 3 "**Modeling the immune response to Ebola vaccine**":
  - $x$ : scalar  $x$
  - $\mathbf{x}$ : vector  $\mathbf{x}$
  - $\mathbf{X}$ : vector  $\mathbf{X}$
  - $\mathbf{x}^T$ :  $\mathbf{x}$  transpose
  - $p(A|B)$ : probability of A conditional on B
  - $\mathbb{E}_\theta[X]$ : expectation of X under the distribution of  $\theta$
  - $Tr(M)$ : trace of matrix  $M$
- In chapter 4 "**Optimizing immune therapies in HIV-infected patients**":
  - $x$ : scalar  $x$
  - $\mathbf{x}$ : vector  $\mathbf{x}$
  - $\mathbf{X}$ : space  $\mathbf{X}$
  - $\mathbb{E}_{x_0}^u$ : expectation under strategy  $u$  with starting point  $x_0$



# Résumé substantiel

## Introduction

Les vaccins ont constitué une avancée majeure de la médecine des dernières décennies et ont permis l'éradication de certaines maladies telles que la variole ou la rougeole. Le principe de la vaccination est basé sur la mémoire immunitaire : après exposition à un pathogène, l'organisme est capable de générer une meilleure réponse en cas de ré-exposition. Cette réponse est spécifique au pathogène et se produit de manière plus rapide et plus efficacement, en termes qualitatif et quantitatif. Cependant, les mécanismes permettant de générer et maintenir cette mémoire immunitaire ne sont pas encore totalement connus, et les connaissances immunologiques à propos de la vaccination sont principalement empiriques. Cela pose donc problème quant au développement de vaccins efficaces contre certaines maladies infectieuses plus complexes, telles que le VIH, Ebola ou bien le paludisme. Certaines stratégies vaccinales récentes ont engendré des résultats encourageants : ces stratégies, dites "prime-boost", consistent à combiner plusieurs produits en injections répétées. Cependant, l'utilisation de ces nouveaux vaccins soulève de nouvelles questions : en particulier, combien d'injections sont nécessaires ? Dans quel ordre ? A quel délai ? En effet, on considère que si l'injection de boost est effectuée trop tôt, les cellules sont trop sollicitées et la différenciation en cellules mémoires n'est pas encore terminée. La réponse secondaire n'est donc pas optimale. Si l'on attend trop longtemps, la quantité de cellules mémoires aura déjà commencé à diminuer et la réponse ne sera pas optimale non plus. Il est difficile de mettre en place un essai clinique pour répondre à chacune de ces questions, car ceux-ci sont très longs et coûteux. De plus, un autre défi dans le développement vaccinal réside dans la variabilité populationnelle de la réponse immunitaire à une stimulation antigénique. En effet, de nombreux facteurs peuvent influencer la réponse immunitaire, que ce soit des facteurs génétiques, démographiques, environnementaux, ou bien liés au microbiome. Ces facteurs ne sont pas indépendants les uns des autres et il est donc encore difficile de les prendre en compte et de quantifier leur impact sur la réponse immunitaire. Pour répondre à ces questions, de nombreuses données sont générées dans le cadre d'essais cliniques vaccinaux chez des humains. Ces données sont de différents types : génomiques, protéomiques, métaboliques, ... Cependant, il est aussi difficile d'intégrer toutes ces don-

nées et d'en retirer l'information nécessaire pour comprendre les mécanismes d'action des vaccins.

L'approche dite de biologie systémique a pour objectif de mieux comprendre le fonctionnement du système immunitaire en analysant sa dynamique dans son ensemble, grâce à l'intégration de données de multiples marqueurs de la réponse immunitaire. Cela passe en particulier par la modélisation mathématique du système immunitaire. En effet, les interactions biologiques entre les acteurs du système immunitaire sont généralement complexes et non linéaires. Le comportement global est donc difficile à prédire. La modélisation mathématique permet de prendre en compte cette complexité. L'intérêt des modèles réside aussi et surtout dans leur capacité à quantifier les dynamiques du processus biologique étudié et à capturer l'impact de certains facteurs sur la variabilité du processus. Les modèles, bien calibrés et estimés, représentent également un vrai outil de prédiction. De nombreux modèles du système immunitaire ont déjà été proposés dans la littérature et leur intérêt a largement été discuté. Il y a cependant peu de modèles concernant spécifiquement la réponse à un vaccin.

Le travail de cette thèse s'inscrit dans l'approche de biologie systémique, avec deux objectifs particuliers : le premier est de modéliser la dynamique de la réponse immunitaire à un vaccin, et le suivant est de proposer un outil numérique pour optimiser les protocoles d'injections répétées. En pratique, le travail est divisé en deux projets. Dans le premier, nous proposons l'application d'un modèle de la réponse immunitaire humorale, basé sur un système d'équations différentielles et nous estimons les paramètres du modèle en utilisant des données provenant d'essais cliniques de phase 1 sur un vaccin contre Ebola. L'estimation du modèle permet de quantifier la dynamique du système immunitaire, de prédire la durabilité de la réponse, ainsi que de déterminer l'impact de facteurs environnementaux et liés au vaccin sur la variabilité de cette réponse. Dans le deuxième projet, nous nous intéressons à des problèmes d'optimisation. En effet, l'idée principale est d'utiliser les modèles mathématiques de la réponse vaccinale pour déterminer le schéma optimal de prime-boost, et en particulier le délai optimal entre les injections. Nous proposons donc un outil numérique, basé sur la théorie du contrôle optimal et permettant d'optimiser des schémas d'injections. En particulier, cet outil est appliqué à des protocoles d'immunothérapie injectée à des patients atteints par le VIH.

## Modélisation de la réponse immunitaire à un vaccin contre Ebola

L'épidémie d'Ebola de grande envergure qui a eu lieu en Afrique de l'Ouest entre 2014 et 2016 a mis en évidence le manque de produits thérapeutiques et/ou vaccinaux efficaces contre le virus Ebola. Cela a engendré la mise en place de nombreux projets visant à accélérer le développement de vaccins ou médicaments contre le virus. En particulier, un vaccin prime-boost consistant en une injection avec le vecteur adénovirus 26 (Ad26) et le vecteur Modified Vaccinia Ankara (MVA) est évalué dans des essais cliniques de phase 1 à 3. Certains de ces essais sont réalisés dans le cadre du consortium EBOVAC, qui est inclus dans le programme Ebola+ de l'Innovative Medicines Initiative (IMI). Ce consortium réunit des partenaires académiques avec le laboratoire pharmaceutique fabriquant le vaccin. L'INSERM faisant partie de ce consortium, nous avons eu accès aux données de 3 essais cliniques de phase 1 réalisés sur des adultes volontaires sains dans 4 pays : Royaume Uni, Kenya et Ouganda/Tanzanie. Dans ces essais cliniques, les participants ont été randomisés pour recevoir soit Ad26 puis MVA ou MVA puis Ad26 à 28 ou 56 jours d'intervalle. Des mesures des marqueurs de la réponse immunitaire ont été effectuées à des temps consécutifs jusqu'à 1 an après la première injection vaccinale. En particulier, le niveau d'anticorps a été mesuré ; on ne sait pas encore si un niveau donné d'anticorps engendre une protection contre l'infection par le virus Ebola, mais des études chez des primates non humains ont montré que la survie après une injection intramusculaire du virus était associée à un niveau élevé d'anticorps. C'est donc actuellement le marqueur préférentiel pour évaluer l'immunogénicité des vaccins candidats dans les essais cliniques. Une question majeure concerne la durabilité de la réponse immunitaire ainsi que les facteurs pouvant influencer cette durabilité. En particulier, certaines études ont montré que les anticorps étaient maintenus dans l'organisme grâce à une population de cellules B productrices d'anticorps ayant une longue demi-vie. Cependant, il semblerait qu'une autre population de cellules B soit capable de réagir rapidement après rencontre avec l'antigène pour produire un certain nombre d'anticorps avant de rapidement mourir.

Nous avons donc utilisé un modèle pour la dynamique de la réponse humorale après l'injection de boost, constitué de deux populations distinctes de cellules productrices d'anticorps, ayant des demi-vies différentes et des taux de production d'anticorps différents. La dynamique de chaque compartiment du modèle est décrite à l'aide d'une équation différentielle ordinaire. L'intérêt étant de quantifier la dynamique de la réponse immunitaire humorale après l'injection, les paramètres du système d'équations différentielles ont été estimés en utilisant les données des 3 essais cliniques de phase 1 réalisés en Europe et

Afrique de l'Est. Cette estimation est basée sur une approche populationnelle, utilisant des modèles linéaires mixtes sur chacun des paramètres. Cela permet d'estimer une valeur moyenne du paramètre dans la population, ainsi que l'impact de covariables (facteurs liés au vaccin ou à l'environnement géographique) sur ces paramètres et également la variabilité intra-individuelle, induite par un effet aléatoire normalement distribué autour de la valeur moyenne. De plus, l'estimation est basée sur un modèle d'observation, qui suppose que les observations cliniques correspondent à une fonction des compartiments du modèle mathématique à laquelle s'ajoute une erreur d'observation normalement distribuée. Concrètement, l'estimation est effectuée en maximisant la vraisemblance globale, obtenue en calculant les vraisemblances individuelles et en intégrant sur les effets aléatoires. La maximisation est ensuite effectuée en utilisant un algorithme de type Newton, qui est basé sur une approximation de la matrice hessienne utilisant seulement les dérivées premières de la log vraisemblance, ce qui facilite les calculs numériques. De plus, plusieurs critères sont utilisés afin de s'assurer de la convergence de l'algorithme. Un autre aspect du programme de maximisation est qu'il permet d'utiliser des connaissances biologiques obtenues à partir d'expérimentations ou d'autres estimations en définissant des distributions a priori sur les paramètres. Dans ce cas, on réalise une approximation normale de la distribution a posteriori et on estime le maximum a posteriori du paramètre en question. Cela se traduit numériquement par la maximisation d'une vraisemblance pénalisée par les connaissances a priori.

Après sélection et estimation du modèle, les résultats suivants ont été obtenus : la demi-vie moyenne des anticorps a été estimée à 24 jours (intervalle de confiance [22,26] jours). Cette estimation semble cohérente avec des études précédentes ayant estimé la demi-vie des anticorps entre 3 semaines et 2 mois. De plus, deux populations de cellules productrices d'anticorps ont pu être bien distinguées : la première a une demi-vie variant de 1 à 5 jours, selon le régime de vaccination. Cette estimation est également cohérente avec d'autres études qui montrent que les cellules productrices d'anticorps sont sujettes à un pic autour de 7 jours après injection vaccinale et disparaissent après 10 à 14 jours. La deuxième population de cellules a une demi-vie de plusieurs années. Comme les données ne sont disponibles que jusqu'à 1 an après la première injection vaccinale, il est difficile d'identifier avec précision un intervalle de confiance autour de la demi-vie de cette population à longue durée de vie. Cependant, un profil de vraisemblance a été effectué et a permis de déterminer une valeur minimale de 5 années. Cela signifie que la moitié des cellules présentes 7 jours après l'injection de boost persiste au moins 5 ans dans l'organisme, tout en continuant à produire des anticorps. D'autres études concernant des vaccins différents ont également permis d'identifier une persistance des anticorps pendant plusieurs années, suggérant le maintien par une population de cellules B capables de vivre

longtemps dans l'organisme. Nous avons également identifié comment certains facteurs influencent la dynamique de la réponse immunitaire humorale. Le régime vaccinal semble notamment modifier la demi-vie des cellules productrices d'anticorps qui répondent rapidement. Cette modification n'a pas d'impact sur la persistance des anticorps à long terme. En revanche, la localisation géographique a un impact sur les niveaux de persistance des anticorps. En effet, les participants d'Europe ont des niveaux d'anticorps à long terme plus élevés que les participants d'Afrique de l'Est. Dans le modèle, cela est dû à une différence significative de valeur d'un paramètre signifiant que les cellules ayant une longue durée de vie produisent plus d'anticorps et/ou sont présentes à un niveau plus élevé 7 jours après l'injection de boost chez les européens que chez les africains. Cette différence pourrait être liée à l'environnement immunitaire, les participants africains étant plus sujets à un environnement immunitaire activé par d'autres co-infections ou parasites. Nous avons également examiné l'impact potentiel de la réponse cellulaire de lymphocytes T CD4 produisant des cytokines sur la dynamique humorale. Cependant, nous n'avons pas pu identifier d'effet significatif de la réponse cellulaire. Cela peut être dû au fait que la réponse mesurée correspond aux cellules circulant dans le sang, alors que les interactions entre les cellules T et B se produisent généralement dans les centre germinatifs dans les organes lymphoïdes.

Ce premier modèle de la réponse immunitaire humorale à un vaccin contre Ebola a donc engendré des résultats intéressants, tant sur l'aspect quantitatif de la dynamique que sur l'identification des facteurs de variabilité de la réponse immunitaire. Il peut cependant être amélioré, notamment en prenant en compte la mémoire immunitaire. En effet, c'est la génération de la mémoire immunitaire qui est d'intérêt principal lors d'une vaccination. Pour cela, un travail a été commencé dans l'équipe afin de proposer des modèles pour la réponse immunitaire dès la première injection vaccinale dans lesquels les cellules B mémoires sont générées. Ces cellules sont rapidement capables de se différencier en cellules productrices d'anticorps après la deuxième injection vaccinale. Un premier travail a déterminé l'identifiabilité du modèle, la sensibilité de la dynamique des compartiments par rapport aux paramètres, ainsi que la calibration du modèle. Des données supplémentaires, en particulier celles concernant les cellules B, doivent être utilisées pour pouvoir estimer ce modèle.

Dans le cadre d'une modélisation qui s'inscrit dans une approche de biologie systémique, il serait également intéressant d'intégrer d'autres marqueurs de la réponse immunitaire, et en particulier des acteurs de la réponse innée. Cela pourrait être effectué en utilisant des valeurs de certains marqueurs majeurs à certains moments de la réponse comme covariable dans un modèle de la réponse adaptative. Il serait également envisageable d'utiliser un système d'équations différentielles modélisant les dynamiques de tous

les acteurs d'intérêt mais cela engendre plus de difficultés en terme d'estimation des paramètres. Une autre possibilité serait d'intégrer les données d'expression génique dans un modèle mécaniste de la réponse immunitaire. A l'heure actuelle, cela représente un vrai défi méthodologique. Le choix du type de modèle est également crucial, car les mécanismes de transcription et expression génique contiennent une stochasticité intrinsèque qu'il est difficile d'ignorer. Des modèles de réseaux de gènes ainsi que des méthodes d'inférence ont déjà été développés et il serait intéressant d'évaluer la possibilité d'utiliser ces méthodes et de les intégrer dans un modèle mécaniste de la réponse immunitaire. Cela permettrait à long terme de définir des modèles intégratifs de la réponse vaccinale, permettant d'aider à la mise en place de futurs essais cliniques.

## Optimisation d'immunothérapies pour des patients infectés par le VIH

Un autre aspect de la thèse consiste à développer des méthodes d'optimisation de régimes d'injections répétées. Cela a été effectué en particulier dans le cadre clinique de patients atteints par le VIH. Ces patients reçoivent un traitement antirétroviral, ce qui leur permet de contrôler le virus et d'avoir une charge virale indétectable. Cependant, leur système immunitaire n'est pas totalement reconstruit suite à la prise du traitement, et les niveaux de lymphocytes T CD4 sont effectivement trop bas, inférieurs à 500 cellules par  $\mu\text{L}$  de sang. Des études ont montré que des patients infectés par le VIH avec des niveaux de CD4 plus élevés que cette limite ont un état de santé aussi satisfaisant qu'une personne saine. Il est donc crucial de développer des thérapies permettant d'augmenter les niveaux immunitaires de ces patients. L'immunothérapie par injections d'une cytokine, l'interleukine 7 (IL-7) est donc envisagée, cette cytokine stimulant la prolifération des lymphocytes T CD4 et augmentant potentiellement leur production thymique, leur survie et leur maturation. Des essais cliniques ont évalué l'effet d'injections répétées d'IL-7 sur la reconstitution de l'ensemble des lymphocytes T CD4 et ont montré que des injections réalisées en cycles de 3 injections espacées d'une semaine pouvaient aider à maintenir les niveaux de CD4 au-dessus de 500 cellules par  $\mu\text{L}$  de sang.

Afin de mieux comprendre et quantifier les mécanismes d'action de l'IL-7, des modèles ont déjà été développés et estimés sur les données des essais cliniques précédemment évoqués. Un modèle simple contient deux populations de CD4, une population étant au repos et l'autre étant en train de proliférer. Ces deux populations ont des taux de mort différents et les cellules au repos peuvent entrer en prolifération au taux  $\pi$  alors que celles en prolifération arrêtent de proliférer après une dernière division au taux  $\rho$ . Ce

modèle a permis d'évaluer l'effet des différentes injections dans un même cycle sur la prolifération des cellules, ainsi que leur effet sur la survie des cellules. Ce modèle ayant également montré un pouvoir prédictif certain, il est possible de l'utiliser pour simuler l'effet de différents protocoles d'injections sur des patients infectés par le VIH. L'étape suivante est donc d'optimiser les protocoles d'injections, c'est-à-dire utiliser un minimum d'injections d'IL-7 tout en maximisant le temps passé avec le nombre de lymphocytes T CD4 au-dessus de 500. Pour cela nous avons développé une méthode basée sur la théorie du contrôle optimal, et cette méthode a été évaluée sur un ensemble de pseudo-patients. Ce sont des patients fictifs générés en tirant aléatoirement un ensemble de paramètres suivant la loi a posteriori estimée sur les données des essais cliniques. Cela permet d'avoir un ensemble de patients représentatif de la population d'étude.

Afin d'appliquer des résultats récents de la théorie du contrôle optimal, nous avons d'abord décrit le processus à l'aide d'un modèle spécifique : un processus de Markov déterministe par morceaux (PDMP). Cette classe de modèles correspond à un processus qui suit une trajectoire déterministe ponctuée de sauts aléatoires. Un PDMP peut être défini de manière itérative : à partir d'un point de l'espace d'état, le processus suit une trajectoire définie par le flot (par exemple la solution d'un système d'équations différentielles) jusqu'à ce qu'un saut se produise. Cela peut arriver de manière aléatoire, selon une certaine intensité, ou bien de manière déterministe lorsque le processus atteint une frontière de l'espace d'état. Dans les deux cas, la mesure de transition permet de déterminer l'état à partir duquel le processus reprend. Dans le cas particulier du contrôle impulsif à la frontière, il est possible d'effectuer des actions ponctuelles lorsque le processus atteint la frontière de l'espace, ce qui peut modifier l'état à partir duquel le processus recommence. Dans notre cas particulier, nous suivons la trajectoire des CD4 et les injections d'IL-7 peuvent modifier la valeur du paramètre de prolifération des cellules pendant un temps aléatoire de plusieurs jours. Une stratégie (ici un protocole d'injections) correspond à un ensemble d'actions réalisées jusqu'à un certain horizon. A chaque stratégie, il est possible d'associer un critère de performance qui compile en fait l'ensemble des coûts engendrés par chacune des actions. Ici, le critère combine le nombre d'injections d'IL-7 effectuées ainsi que le temps passé avec un nombre de cellules CD4 inférieur à 500 cellules par  $\mu\text{L}$ . L'objectif est de minimiser ce critère de performance et de déterminer la stratégie correspondante. Pour cela, un opérateur intégro-différentiel, aussi appelé opérateur de Bellman dans la littérature, est défini à partir des caractéristiques du PDMP. En itérant l'opérateur de Bellman, on obtient une suite de fonctions qui converge théoriquement vers la valeur minimale du critère de performance, encore appelée la fonction valeur. Celle-ci permet alors de déterminer la stratégie optimale.

A l'heure actuelle, il n'y a pas de méthode générale pour résoudre les problèmes de

contrôle optimal. La résolution du problème optimal par l'itération d'une suite nous a permis de développer une méthode numérique basée sur la programmation dynamique. Pour cela, la suite est approchée sur une grille de l'espace d'état. La difficulté numérique réside non seulement dans l'organisation de la grille pour permettre de calculer la suite itérative sur la grille, mais également dans la taille de la grille qui peut engendrer des temps computationnels assez élevés. L'algorithme itératif a été développé sur le logiciel de calcul Matlab, et a été appliqué à un ensemble de 50 pseudo-patients afin de vérifier l'efficacité de la méthode. Le critère de performance a été calculé sur la stratégie optimale ainsi déterminée, et comparé à d'autres protocoles cliniques "naïfs". Les résultats obtenus sur les pseudo-patients ont montré que la stratégie optimale déterminée avait un coût moins élevé que les 5 autres protocoles cliniques envisagés. En effet, même si le nombre moyen de CD4 sur un horizon d'1 an était plus faible que celui obtenu avec des protocoles contenant plus d'injections, le temps passé en dessous de 500 était similaire, tout en utilisant moins d'injections. Cela montre que la stratégie ainsi déterminée est bien capable de réaliser un équilibre entre ces 2 quantités. De plus, la stratégie optimale ainsi déterminée est assez intuitive, puisqu'il s'agit d'utiliser 2 injections par cycle tant que les niveaux de CD4 du patient sont faibles (inférieur à 500), puis des injections seules permettant de maintenir le patient au-dessus de la limite de 500. Les résultats suggèrent donc que la méthode de détermination d'un protocole optimal d'injection fonctionne sur ces pseudo-patients, et pourrait être utilisée dans le cadre d'optimisation de protocoles de futurs essais cliniques.

Une limitation majeure de cette méthode est qu'elle suppose que les paramètres du patient sont parfaitement connus. Même si les méthodes d'estimation se sont montrées efficaces dans ces cas de modélisation, il y a cependant de l'incertitude lorsque les paramètres d'un nouveau patient inclus dans l'essai clinique sont estimés. Il est néanmoins difficile de gérer les problèmes d'estimation et d'optimisation de manière simultanée. L'estimation engendre une stochasticité due à l'incertitude autour de la valeur des paramètres biologiques du patient étudié, tandis que lors de l'optimisation du PDMP, la stochasticité est intrinsèque au modèle biologique en lui-même. Dans ce dernier cas, il pourrait être intéressant d'appliquer la méthode provenant de la théorie du contrôle optimal à d'autres processus biologiques. En particulier, les réseaux de gènes, déjà évoqués dans le cadre d'une approche de biologie systémique, peuvent être modélisés par des PDMP. L'expression génique pourrait être intégrée dans un modèle de la dynamique de marqueurs majeurs de la réponse immunitaire. Il pourrait alors être envisagé d'utiliser les méthodes de contrôle pour optimiser l'expression de ces gènes. Cela permettrait de contrôler de manière précoce la réponse vaccinale.



## Conclusion

Dans cette thèse, nous avons donc réalisé des travaux à la fois mathématiques, immunologiques et biostatistiques afin de comprendre, quantifier et optimiser la réponse immunitaire à des interventions préventives et thérapeutiques contre des maladies infectieuses. Cela montre que des outils méthodologiques complexes peuvent être utilisés pour répondre à des questions cliniques concrètes et analyser des données longitudinales obtenues lors d'essais cliniques. Ces outils permettent la mise en place d'essais cliniques dits *in silico*, qui consistent à utiliser des simulations computationnelles spécifiques à chacun des patients étudiés, afin d'améliorer les développements cliniques. Ces essais pourraient à terme réduire le nombre de sujets recrutés dans les essais cliniques ou bien même remplacer des études animales ou humaines. Concernant les essais vaccinaux, une approche *in silico* pourraient également être proposée grâce aux outils de modélisation et d'optimisation : après avoir développé et estimé un modèle mécaniste intégrant toutes les informations disponibles (génomiques, protéomiques, microbiome, facteurs environnementaux), des pseudo-patients peuvent être simulés en utilisant les distributions des paramètres dans la population d'étude. Ensuite, des méthodes d'optimisation peuvent être utilisées pour déterminer, à titre individuel ou populationnel, quelle(s) serai(en)t la (les) meilleure(s) stratégie(s) optimale(s) à tester dans un futur essai clinique. Des choix devront être effectués dans la modélisation, notamment concernant la complexité du modèle au regard des données disponibles, mais également la stochasticité qui ne peut être négligée lorsque la dynamique de certains acteurs, notamment à l'échelle génomique, est modélisée. Ces méthodes pourront permettre d'adopter une approche de biologie systémique pour de futurs développements vaccinaux.



# Bibliography

- Abbas A. K., Lichtman A. H., and Pillai S. Cellular and molecular immunology. 6th edition. *Philidelphia: Saunders Elsevier*, 2010. 31, 58
- Abe M., Okada K., Hayashida K., Matsuo F., Shiosaki K., Miyazaki C., Ueda K., and Kino Y. Duration of neutralizing antibody titer after Japanese encephalitis vaccination. *Microbiology and immunology*, 51(6): 609–616, 2007. 60
- Abedi V., Lu P., Hontecillas R., Verma M., Vess G., Philipson C. W., Carbo A., Leber A., Tubau-Juni N., Hoops S., et al. Phase III placebo-controlled, randomized clinical trial with synthetic Crohn’s disease patients to evaluate treatment response. *Computational Modeling-Based Discovery of Novel Classes of Anti-Inflammatory Drugs that Target Lanthionine Synthetase C-Like Protein. Emerging Trends in Computational Biology, Bioinformatics, and Systems Biology—Systems & Applications*, 2: 79, 2015. 169
- Adams N. M., O’Sullivan T. E., Geary C. D., Karo J. M., Amezcuita R. A., Joshi N. S., Kaech S. M., and Sun J. C. NK cell responses redefine immunological memory. *The Journal of Immunology*, 197(8): 2963–2970, 2016. 100
- Agnandji S. T., Huttner A., Zinser M. E., Njuguna P., Dahlke C., Fernandes J. F., Yerly S., Dayer J.-A., Kraehling V., Kasonta R., et al. Phase 1 trials of rVSV Ebola vaccine in Africa and Europe. *New England Journal of Medicine*, 374(17): 1647–1660, 2016. 53, 55
- Ahmed R. and Gray D. Immunological memory and protective immunity: understanding their relation. *Science*, 272(5258): 54–60, 1996. 36
- Amanna I. J. and Slifka M. K. Mechanisms that determine plasma cell lifespan and the duration of humoral immunity. *Immunological reviews*, 236(1): 125–138, 2010. 58, 63
- Amanna I. J., Carlson N. E., and Slifka M. K. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *New England Journal of Medicine*, 357(19): 1903–1915, 2007. 58, 60
- Andraud M., Lejeune O., Musoro J. Z., Ogunjimi B., Beutels P., and Hens N. Living on three time scales: the dynamics of plasma cell and antibody populations illustrated for hepatitis A virus. *PLOS Computational Biology*, 8(3): e1002418, 2012. 45, 63
- Antia R., Bergstrom C. T., Pilyugin S. S., Kaech S. M., and Ahmed R. Models of CD8+ responses: 1. What is the antigen-independent proliferation program. *Journal of Theoretical Biology*, 221(4): 585–598, 2003. 44, 62
- Antia R., Ganusov V. V., and Ahmed R. The role of models in understanding CD8+ T-cell memory. *Nature Reviews Immunology*, 5(2): 101, 2005. 44
- Autran B., Carcelain G., Li T. S., Blanc C., Mathez D., Tubiana R., Katlama C., Debre P., and Leibowitch J. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science*, 277(5322): 112–116, 1997. 108
- Baden L. R., Karita E., Mutua G., Bekker L.-G., Gray G., Page-Shipp L., Walsh S. R., Nyombayire J., Anzala O., Roux S., et al. Assessment of the safety and immunogenicity of 2 novel vaccine platforms for HIV-1 prevention: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 164(5): 313–322, 2016. 40, 42

- Bailleux F., Coudeville L., Kolenc-Saban A., Bevilacqua J., Barreto L., and André P. Predicted long-term persistence of pertussis antibodies in adolescents after an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine, based on mathematical modeling and 5-year observed data. *Vaccine*, 26(31): 3903–3908, 2008. 60
- Baize S., Pannetier D., Oestereich L., Rieger T., Koivogui L., Magassouba N., Soropogui B., Sow M. S., Keïta S., De Clerck H., et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *New England Journal of Medicine*, 371(15): 1418–1425, 2014. 49
- Barouch D. H. A step forward for HIV vaccines. *The Lancet HIV*, 5(7): e338–e339, 2018. 39
- Battegay M., Nüesch R., Hirschel B., and Kaufmann G. R. Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *The Lancet Infectious Diseases*, 6(5): 280–287, 2006. 108
- Bäuerle N. and Rieder U. *Markov decision processes with applications to finance*. Universitext. Springer, Heidelberg, 2011. 162
- Beal S. L., Sheiner L. B., Boeckmann A., and Bauer R. J. NONMEM users guides. *NONMEM Project Group, University of California, San Francisco*, 1992. 72
- Bejon P., Ogada E., Mwangi T., Milligan P., Lang T., Fegan G., Gilbert S. C., Peshu N., Marsh K., and Hill A. V. Extended follow-up following a phase 2b randomized trial of the candidate malaria vaccines FP9 ME-TRAP and MVA ME-TRAP among children in Kenya. *PLOS ONE*, 2(8): e707, 2007. 38
- Bekker L.-G., Moodie Z., Grunenberg N., Laher F., Tomaras G. D., Cohen K. W., Allen M., Malahleha M., Mngadi K., Daniels B., et al. Subtype C ALVAC-HIV and bivalent subtype C gp120/MF59 HIV-1 vaccine in low-risk, HIV-uninfected, South African adults: a phase 1/2 trial. *The Lancet HIV*, 2018. 39
- Bellman R. *Dynamic programming*. Princeton University Press, 1957. 117
- Bensoussan A. Lectures on stochastic control. In *Nonlinear filtering and stochastic control*, pages 1–62. Springer, 1982. 121
- Beq S., Delfraissy J.-F., and Theze J. Interleukin-7 (IL-7): immune function, involvement in the pathogenesis of HIV infection and therapeutic potential. *European Cytokine Network*, 15(4): 279–289, 2004. 110
- Berkman S. A., Lee M. L., and Gale R. P. Clinical uses of intravenous immunoglobulins. *Annals of Internal Medicine*, 112(4): 278–292, 1990. 58
- Berndt E. R., Hall B. H., Hall R. E., and Hausman J. A. Estimation and inference in nonlinear structural models. In *Annals of Economic and Social Measurement, Volume 3, number 4*, pages 653–665. NBER, 1974. 69
- Bierman W. F., van Agtmael M. A., Nijhuis M., Danner S. A., and Boucher C. A. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS*, 23(3): 279–291, 2009. 108
- Black G. F., Weir R. E., Floyd S., Bliss L., Warndorff D. K., Crampin A. C., Ngwira B., Sichali L., Nazareth B., Blackwell J. M., et al. BCG-induced increase in interferon-gamma response to mycobacterial antigens and efficacy of BCG vaccination in Malawi and the UK: two randomised controlled studies. *The Lancet*, 359(9315): 1393–1401, 2002. 42
- Bobrowski A., Lipniacki T., Pichór K., and Rudnicki R. Asymptotic behavior of distributions of mRNA and protein levels in a model of stochastic gene expression. *Journal of mathematical analysis and applications*, 333(2): 753–769, 2007. 121
- Bokes P., King J. R., Wood A. T., and Loose M. Transcriptional bursting diversifies the behaviour of a toggle switch: hybrid simulation of stochastic gene expression. *Bulletin of Mathematical Biology*, 75(2): 351–371, 2013. 164

## BIBLIOGRAPHY

- Bonabeau E. Agent-based modeling: Methods and techniques for simulating human systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(suppl 3): 7280–7287, 2002. 43
- Bouteloup V., Sabin C., Mocroft A., Gras L., Pantazis N., Le Moing V., d’Arminio Monforte A., Mary-Krause M., Roca B., Miro J. M., et al. Reference curves for CD4 T-cell count response to combination antiretroviral therapy in HIV-1-infected treatment-naïve patients. *HIV Medicine*, 18(1): 33–44, 2017. 109
- Bovier P., Bock J., Loutan L., Farinelli T., Glueck R., and Herzog C. Long-term immunogenicity of an inactivated virosome hepatitis A vaccine. *Journal of Medical Virology*, 68(4): 489–493, 2002. 60
- Brekke O. H. and Sandlie I. Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(1): 52–62, 2003. 58
- Brinkhof M. W., Mayorga O., Bock J., Heininger U., and Herzog C. Kinetics of maternally acquired anti-hepatitis A antibodies: prediction of waning based on maternal or cord blood antibody levels. *Vaccine*, 31(11): 1490–1495, 2013. 58
- Brisson M., Bénard É., Drolet M., Bogaards J. A., Baussano I., Vänskä S., Jit M., Boily M.-C., Smith M. A., Berkhof J., et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *The Lancet Public Health*, 1(1): e8–e17, 2016. 38
- Buchbinder S. P., Mehrotra D. V., Duerr A., Fitzgerald D. W., Mogg R., Li D., Gilbert P. B., Lama J. R., Marmor M., del Rio C., et al. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. *The Lancet*, 372(9653): 1881–1893, 2008. 42
- Buckwar E. and Riedler M. G. An exact stochastic hybrid model of excitable membranes including spatio-temporal evolution. *Journal of Mathematical Biology*, 63(6): 1051–1093, 2011. 121
- Butler D. What first case of sexually transmitted Ebola means for public health. *Nature News*, 2015. 49
- Callard R. E. and Yates A. J. Immunology and mathematics: crossing the divide. *Immunology*, 115(1): 21–33, 2005. 44
- Callendret B., Vellinga J., Wunderlich K., Rodriguez A., Steigerwald R., Dirmeyer U., Cheminay C., Volkmann A., Brasel T., Carrion R., et al. A prophylactic multivalent vaccine against different filovirus species is immunogenic and provides protection from lethal infections with Ebolavirus and Marburgvirus species in non-human primates. *PLOS ONE*, 13(2): e0192312, 2018. 56
- Camargo J. F., Kulkarni H., Agan B. K., Gaitan A. A., Beachy L. A., Srinivas S., He W., Anderson S., Marconi V. C., Dolan M. J., et al. Responsiveness of T Cells to Interleukin-7 Is Associated with Higher CD4+ T Cell Counts in HIV-1-Positive Individuals with Highly Active Antiretroviral Therapy-Induced Viral Load Suppression. *The Journal of Infectious Diseases*, 199(12): 1872–1882, 2009. 110
- Capeding M. R., Tran N. H., Hadinegoro S. R. S., Ismail H. I. H. M., Chotpitayasunondh T., Chua M. N., Luong C. Q., Rusmil K., Wirawan D. N., Nallusamy R., et al. *The Lancet*, 384(9951): 1358–1365, 2014. 41
- Cappuccio A., Castiglione F., and Piccoli B. Determination of the optimal therapeutic protocols in cancer immunotherapy. *Mathematical Biosciences*, 209(1): 1–13, 2007. 118
- Castiglione F. and Piccoli B. Cancer immunotherapy, mathematical modeling and optimal control. *Journal of Theoretical Biology*, 247(4): 723–732, 2007. 118
- Castiglione F. and Piccoli B. Optimal control in a model of dendritic cell transfection cancer immunotherapy. *Bulletin of Mathematical Biology*, 68(2): 255–274, 2006. 118

- Castiglione F., Mantile F., De Berardinis P., and Prisco A. How the interval between prime and boost injection affects the immune response in a computational model of the immune system. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2012, 2012. 45
- Castro M., Lythe G., Molina-París C., and Ribeiro R. M. Mathematics in modern immunology. *Interface focus*, 6(2): 20150093, 2016. 44
- CDC. *Bioterrorism Agents/Diseases / Emergency Preparedness*, 2018. <https://emergency.cdc.gov/agent/vhf/index.asp>. 49
- Chan P. L., Jacqmin P., Lavielle M., McFadyen L., and Weatherley B. The use of the SAEM algorithm in MONOLIX software for estimation of population pharmacokinetic-pharmacodynamic-viral dynamics parameters of maraviroc in asymptomatic HIV subjects. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 38(1): 41–61, 2011. 73
- Chen S., Zhou Z., Wei F.-X., Huang S.-J., Tan Z., Fang Y., Zhu F.-C., Wu T., Zhang J., and Xia N.-S. Modeling the long-term antibody response of a hepatitis E vaccine. *Vaccine*, 33(33): 4124–4129, 2015. 61
- Cheuvart B., Burgess M., Zepp F., Mertsola J., Wolter J., and Schuerman L. Anti-diphtheria antibody seroprotection rates are similar 10 years after vaccination with dTpa or DTPa using a mathematical model. *Vaccine*, 23(3): 336–342, 2004. 60
- Clermont G., Bartels J., Kumar R., Constantine G., Vodovotz Y., and Chow C. In silico design of clinical trials: a method coming of age. *Critical care medicine*, 32(10): 2061–2070, 2004. 168
- Cloez B., Dessalles R., Genadot A., Malrieu F., Marguet A., and Yvinec R. Probabilistic and piecewise deterministic models in biology. *ESAIM: Proceedings and Surveys*, 60: 225–245, 2017. 119
- Commenges D., Jacqmin-Gadda H., Proust C., and Guedj J. A newton-like algorithm for likelihood maximization: The robust-variance scoring algorithm. *arXiv preprint math/0610402*, 2006. 69
- Commenges D., Joly P., Gégout-Petit A., and Liquet B. Choice between Semi-parametric Estimators of Markov and Non-Markov Multi-state Models from Coarsened Observations. *Scandinavian Journal of Statistics*, 34(1): 33–52, 2007. 71
- Commenges D., Sayyareh A., Letenneur L., Guedj J., Bar-Hen A., et al. Estimating a difference of Kullback–Leibler risks using a normalized difference of AIC. *The Annals of Applied Statistics*, 2(3): 1123–1142, 2008. 72
- Commenges D., Proust-Lima C., Samieri C., and Liquet B. A universal approximate cross-validation criterion for regular risk functions. *The International Journal of Biostatistics*, 11(1): 51–67, 2015. 72
- Cook I. F. Sexual dimorphism of humoral immunity with human vaccines. *Vaccine*, 26(29-30): 3551–3555, 2008. 41
- Costa O. L. V., Dufour F., and Piunovskiy A. B. Constrained and unconstrained optimal discounted control of piecewise deterministic Markov processes. *SIAM Journal on Control and Optimization*, 54(3): 1444–1474, 2016. 120, 123, 124, 125, 126, 157
- Crauste F., Mafille J., Boucinha L., Djebali S., Gandrillon O., Marvel J., and Arpin C. Identification of Nascent Memory CD8 T Cells and Modeling of Their Ontogeny. *Cell systems*, 4(3): 306–317, 2017. 44
- Crotty S. A brief history of T cell help to B cells. *Nature Reviews Immunology*, 15(3): 185, 2015. 35
- Dans A. L., Dans L. F., Lansang M. A. D., Silvestre M. A. A., and Guyatt G. H. Controversy and debate on dengue vaccine series—paper 1: review of a licensed dengue vaccine: inappropriate subgroup analyses and selective reporting may cause harm in mass vaccination programs. *Journal of Clinical Epidemiology*, 95: 137–139, 2018. 41

## BIBLIOGRAPHY

- David M.-P., Van Herck K., Hardt K., Tibaldi F., Dubin G., Descamps D., and Van Damme P. Long-term persistence of anti-HPV-16 and-18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. *Gynecologic Oncology*, 115(3): S1–S6, 2009. 61
- Davis M. H. Piecewise-deterministic Markov processes: A general class of non-diffusion stochastic models. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, pages 353–388, 1984. 121
- Da’dara A. A. and Harn D. A. Elimination of helminth infection restores HIV-1C vaccine-specific T cell responses independent of helminth-induced IL-10. *Vaccine*, 28(5): 1310–1317, 2010. 42
- de Boer R. J., Oprea M., Antia R., Murali-Krishna K., Ahmed R., and Perelson A. S. Recruitment times, proliferation, and apoptosis rates during the CD8+ T-cell response to lymphocytic choriomeningitis virus. *Journal of Virology*, 75(22): 10663–10669, 2001. 44, 62
- de Boer R. J., Homann D., and Perelson A. S. Different dynamics of CD4+ and CD8+ T cell responses during and after acute lymphocytic choriomeningitis virus infection. *The Journal of Immunology*, 171(8): 3928–3935, 2003. 44
- de Bruyn G. Cofactors that may influence vaccine responses. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 5(5): 404, 2010. 41
- de Jong H. Modeling and simulation of genetic regulatory systems: a literature review. *Journal of Computational Biology*, 9(1): 67–103, 2002. 102
- De Rosa S. C., Thomas E. P., Bui J., Huang Y., Morgan C., Kalams S. A., Tomaras G. D., Akondy R., Ahmed R., Lau C.-Y., et al. HIV-DNA priming alters T cell responses to HIV-adenovirus vaccine even when responses to DNA are undetectable. *The Journal of Immunology*, 187(6): 3391–3401, 2011. 40
- De Santis O., Audran R., Pothin E., Warpelin-Decrausaz L., Vallotton L., Wuerzner G., Cochet C., Estoppey D., Steiner-Monard V., Lonchampt S., et al. Safety and immunogenicity of a chimpanzee adenovirus-vectored Ebola vaccine in healthy adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 1/2a study. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(3): 311–320, 2016. 52, 54
- de Saporta B. and Dufour F. Numerical method for impulse control of piecewise deterministic Markov processes. *Automatica*, 48(5): 779–793, 2012. 126
- de Saporta B., Dufour F., Zhang H., and Elegbede C. Optimal stopping for the predictive maintenance of a structure subject to corrosion. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part O: Journal of Risk and Reliability*, 226(2): 169–181, 2012. 121
- de Saporta B., Dufour F., and Zhang H. *Numerical methods for simulation and optimization of piecewise deterministic markov processes*. John Wiley & Sons, 2015. 126
- de Vrese M., Rautenberg P., Laue C., Koopmans M., Herremans T., and Schrezenmeir J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *European journal of nutrition*, 44(7): 406–413, 2005. 42
- Delfraissy J.-F., Flandre P., Delaugerre C., Ghosn J., Horban A., Girard P.-M., Norton M., Rouzioux C., Taburet A.-M., Cohen-Codar I., et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS*, 22(3): 385–393, 2008. 108
- Dempster A. P., Laird N. M., and Rubin D. B. Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (methodological)*, pages 1–38, 1977. 73
- Desai K., Coudeville L., and Bailleux F. Modelling the long-term persistence of neutralizing antibody in adults after one dose of live attenuated Japanese encephalitis chimeric virus vaccine. *Vaccine*, 30(15): 2510–2515, 2012. 60

- Dixit N. M. and Perelson A. S. HIV dynamics with multiple infections of target cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(23): 8198–8203, 2005. 65
- Drylewicz J., Commenges D., and Thiébaud R. Maximum a posteriori estimation in dynamical models of primary HIV infection. *Statistical Communications in Infectious Diseases*, 4(1), 2012. 70
- Dunning J., Kennedy S. B., Antierens A., Whitehead J., Ciglenecki I., Carson G., Kanapathipillai R., Castle L., Howell-Jones R., Pardinaz-Solis R., et al. Experimental treatment of Ebola virus disease with brincidofovir. *PLOS ONE*, 11(9): e0162199, 2016a. 51
- Dunning J., Sahr F., Rojek A., Gannon F., Carson G., Idriss B., Massaquoi T., Gandhi R., Joseph S., Osman H. K., et al. Experimental treatment of Ebola virus disease with TKM-130803: a single-arm phase 2 clinical trial. *PLOS Medicine*, 13(4): e1001997, 2016b. 51
- Duwal S., Winkelmann S., Schütte C., and von Kleist M. Optimal treatment strategies in the context of ‘treatment for prevention’ against HIV-1 in resource-poor settings. *PLOS Computational Biology*, 11(4): e1004200, 2015. 119
- Eftimie R., Gillard J. J., and Cantrell D. A. Mathematical models for immunology: Current state of the art and future research directions. *Bulletin of Mathematical Biology*, 78(10): 2091–2134, 2016. 119
- Eurosurveillance editorial team. First innovative medicines initiative ebola projects launched. *Eurosurveillance*, 20(3): 21014, 2015. 52
- Ewer K., Rampling T., Venkatraman N., Bowyer G., Wright D., Lambe T., Imoukhuede E. B., Payne R., Fehling S. K., Strecker T., et al. A monovalent chimpanzee adenovirus Ebola vaccine boosted with MVA. *New England Journal of Medicine*, 374(17): 1635–1646, 2016. 52, 54
- Farber D. L., Netea M. G., Radbruch A., Rajewsky K., and Zinkernagel R. M. Immunological memory: lessons from the past and a look to the future. *Nature Reviews Immunology*, 16(2): 124, 2016. 36
- Ferreira R. B., Antunes L. C. M., and Finlay B. B. Should the human microbiome be considered when developing vaccines? *PLOS Pathogens*, 6(11): e1001190, 2010. 42
- Fink K. Origin and function of circulating plasmablasts during acute viral infections. *Frontiers in Immunology*, 3: 78, 2012. 58
- Fischl M. A., Richman D. D., Grieco M. H., Gottlieb M. S., Volberding P. A., Laskin O. L., Leedom J. M., Groopman J. E., Mildvan D., Schooley R. T., et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *New England Journal of Medicine*, 317(4): 185–191, 1987. 108
- Fish E. N. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nature Reviews Immunology*, 8(9): 737, 2008. 41
- Folcik V. A., An G. C., and Orosz C. G. The Basic Immune Simulator: an agent-based model to study the interactions between innate and adaptive immunity. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 4(1): 39, 2007. 43
- Framstad N. C., Øksendal B., and Sulem A. Sufficient stochastic maximum principle for the optimal control of jump diffusions and applications to finance. *Journal of Optimization Theory and Applications*, 121(1): 77–98, 2004. 121
- Fraser C., Tomassini J. E., Xi L., Golm G., Watson M., Giuliano A. R., Barr E., and Ault K. A. Modeling the long-term antibody response of a human papillomavirus (HPV) virus-like particle (VLP) type 16 prophylactic vaccine. *Vaccine*, 25(21): 4324–4333, 2007. 60, 61
- Fraser K. A., Schenkel J. M., Jameson S. C., Vezys V., and Masopust D. Preexisting high frequencies of memory CD8+ T cells favor rapid memory differentiation and preservation of proliferative potential upon boosting. *Immunity*, 39(1): 171–183, 2013. 36



## BIBLIOGRAPHY

- Frölich D., Giesecke C., Mei H. E., Reiter K., Daridon C., Lipsky P. E., and Dörner T. Secondary immunization generates clonally related antigen-specific plasma cells and memory B cells. *The Journal of Immunology*, 185(5): 3103–3110, 2010. 58
- Gelman A., Lee D., and Guo J. Stan: A probabilistic programming language for Bayesian inference and optimization. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 40(5): 530–543, 2015. 70
- Germain R. N. The art of the probable: system control in the adaptive immune system. *Science*, 293(5528): 240–245, 2001. 43
- Germain R. N. Vaccines and the future of human immunology. *Immunity*, 33(4): 441–450, 2010. 38, 39, 99
- Germain R. N. Will Systems Biology Deliver Its Promise and Contribute to the Development of New or Improved Vaccines? What Really Constitutes the Study of “Systems Biology” and How Might Such an Approach Facilitate Vaccine Design. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, page a033308, 2017. 43, 99
- Golding H., Khurana S., and Zaitseva M. What Is the Predictive Value of Animal Models for Vaccine Efficacy in Humans? The Importance of Bridging Studies and Species-Independent Correlates of Protection. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 10(4): a028902, 2018. 56
- Gómez C. E., Nájera J. L., Perdiguero B., García-Arriaza J., Sorzano C. O. S., Jiménez V., González-Sanz R., Jiménez J. L., Muñoz-Fernández M. A., de Quirós J. C. L. B., et al. The HIV/AIDS vaccine candidate MVA-B administered as a single immunogen in humans triggers robust, polyfunctional and selective effector memory T cell responses to HIV-1 antigens. *Journal of Virology*, pages JVI-05165, 2011. 38
- Gong C., Linderman J. J., and Kirschner D. Harnessing the heterogeneity of T cell differentiation fate to fine-tune generation of effector and memory T cells. *Frontiers in Immunology*, 5: 57, 2014. 45
- Grassly N. C., Praharaj I., Babji S., Kaliappan S. P., Giri S., Venugopal S., Parker E. P., Abraham A., Muliylil J., Doss S., et al. The effect of azithromycin on the immunogenicity of oral poliovirus vaccine: a double-blind randomised placebo-controlled trial in seronegative Indian infants. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(8): 905–914, 2016. 42
- Graw F., Weber K. S., Allen P. M., and Perelson A. S. Dynamics of CD4+ T cell responses against *Listeria monocytogenes*. *The Journal of Immunology*, 189(11): 5250–5256, 2012. 44
- Gross L., Lhomme E., Pasin C., Richert L., and Thiebaut R. Ebola vaccine development: Systematic review of pre-clinical and clinical studies, and meta-analysis of determinants of antibody response variability after vaccination. *International Journal of Infectious Diseases*, 74: 83–96, 2018. 51, 57
- Guedj J., Thiébaut R., and Commenges D. Maximum likelihood estimation in dynamical models of HIV. *Biometrics*, 63(4): 1198–1206, 2007a. 67
- Guedj J., Thiébaut R., and Commenges D. Practical identifiability of HIV dynamics models. *Bulletin of Mathematical Biology*, 69(8): 2493–2513, 2007b. 70
- Guedj J., Piorkowski G., Jacquot F., Madelain V., Nguyen T. H. T., Rodallec A., Gunther S., Carbonnelle C., Mentré F., Raoul H., et al. Antiviral efficacy of favipiravir against Ebola virus: A translational study in cynomolgus macaques. *PLOS Medicine*, 15(3): e1002535, 2018. 51
- Gurwith M., Lock M., Taylor E. M., Ishioka G., Alexander J., Mayall T., Ervin J. E., Greenberg R. N., Strout C., Treanor J. J., et al. Safety and immunogenicity of an oral, replicating adenovirus serotype 4 vector vaccine for H5N1 influenza: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 study. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(3): 238–250, 2013. 38
- Hagan T. and Pulendran B. Will systems biology deliver its promise and contribute to the development of new or improved vaccines? From data to understanding through systems biology. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, page a028894, 2017. 103

- Hagan T., Nakaya H. I., Subramaniam S., and Pulendran B. Systems vaccinology: enabling rational vaccine design with systems biological approaches. *Vaccine*, 33(40): 5294–5301, 2015. 39, 99
- Hammarlund E., Thomas A., Amanna I. J., Holden L. A., Slayden O. D., Park B., Gao L., and Slifka M. K. Plasma cell survival in the absence of B cell memory. *Nature Communications*, 8(1): 1781, 2017. 58
- Hammer S. M., Katzenstein D. A., Hughes M. D., Gundacker H., Schooley R. T., Haubrich R. H., Henry W. K., Lederman M. M., Phair J. P., Niu M., et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *New England Journal of Medicine*, 335(15): 1081–1090, 1996. 108
- Hammer S. M., Sobieszczyk M. E., Janes H., Karuna S. T., Mulligan M. J., Grove D., Koblin B. A., Buchbinder S. P., Keefer M. C., Tomaras G. D., et al. Efficacy trial of a DNA/rAd5 HIV-1 preventive vaccine. *New England Journal of Medicine*, 369(22): 2083–2092, 2013. 38
- Hanke T., McMichael A. J., Dennis M. J., Sharpe S. A., Powell L. A., McLoughlin L., and Crome S. J. Biodistribution and persistence of an MVA-vectored candidate HIV vaccine in SIV-infected rhesus macaques and SCID mice. *Vaccine*, 23(12): 1507–1514, 2005. 98
- Haque R., Snider C., Liu Y., Ma J. Z., Liu L., Nayak U., Mychaleckyj J. C., Korpe P., Mondal D., Kabir M., et al. Oral polio vaccine response in breast fed infants with malnutrition and diarrhea. *Vaccine*, 32(4): 478–482, 2014. 41
- Hecker M., Lambeck S., Toepfer S., Van Someren E., and Guthke R. Gene regulatory network inference: data integration in dynamic models—a review. *Biosystems*, 96(1): 86–103, 2009. 102
- Henao-Restrepo A. M., Camacho A., Longini I. M., Watson C. H., Edmunds W. J., Egger M., Carroll M. W., Dean N. E., Diatta I., Doumbia M., et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *The Lancet*, 389(10068): 505–518, 2017. 55
- Hens N., Ghebretinsae A. H., Hardt K., Van Damme P., and Van Herck K. Model based estimates of long-term persistence of inactivated hepatitis A vaccine-induced antibodies in adults. *Vaccine*, 32(13): 1507–1513, 2014. 61
- Heppner Jr D. G., Kemp T. L., Martin B. K., Ramsey W. J., Nichols R., Dasen E. J., Link C. J., Das R., Xu Z. J., Sheldon E. A., et al. Safety and immunogenicity of the rVSVΔ G-ZEBOV-GP Ebola virus vaccine candidate in healthy adults: a phase 1b randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(8): 854–866, 2017. 53, 55
- Herbach U., Bonnaffoux A., Espinasse T., and Gandrillon O. Inferring gene regulatory networks from single-cell data: a mechanistic approach. *BMC Systems Biology*, 11(1): 105, 2017. 102, 119, 164, 165
- Hernández-Lerma O. *Adaptive Markov control processes*, volume 79 of *Applied Mathematical Sciences*. Springer-Verlag, New York, 1989. 162
- Huang K.-Y. A., Li C. K.-F., Clutterbuck E., Chui C., Wilkinson T., Gilbert A., Oxford J., Lambkin-Williams R., Lin T.-Y., McMichael A. J., et al. Virus-specific antibody secreting cell, memory B-cell, and sero-antibody responses in the human influenza challenge model. *The Journal of Infectious Diseases*, 209(9): 1354–1361, 2014. 58
- Huttner A., Dayer J.-A., Yerly S., Combescure C., Auderset F., Desmeules J., Eickmann M., Finckh A., Goncalves A. R., Hooper J. W., et al. The effect of dose on the safety and immunogenicity of the VSV Ebola candidate vaccine: a randomised double-blind, placebo-controlled phase 1/2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 15(10): 1156–1166, 2015. 53, 55

## BIBLIOGRAPHY

- Inoue T., Moran I., Shinnakasu R., Phan T. G., and Kurosaki T. Generation of memory B cells and their reactivation. *Immunological reviews*, 283(1): 138–149, 2018. 58
- Ishizuka A. S., Lyke K. E., DeZure A., Berry A. A., Richie T. L., Mendoza F. H., Enama M. E., Gordon I. J., Chang L.-J., Sarwar U. N., et al. Protection against malaria at 1 year and immune correlates following PfSPZ vaccination. *Nature Medicine*, 22(6): 614, 2016. 102
- Isolauri E., Joensuu J., Suomalainen H., Luomala M., and Vesikari T. Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG. *Vaccine*, 13(3): 310–312, 1995. 42
- Janeway C. A., Travers P., Walport M., and Shlomchik M. Immunobiology: the immune system in health and disease. 2001. *New York: Garland Science*, 5. 37
- Jarne A., Commenges D., Villain L., Prague M., Lévy Y., Thiébaut R., et al. Modeling CD4<sup>+</sup> T cells dynamics in HIV-infected patients receiving repeated cycles of exogenous Interleukin 7. *The Annals of Applied Statistics*, 11(3): 1593–1616, 2017. 113, 114, 116, 120, 161
- Jarne Munoz A. *Modeling the effect of exogenous Interleukin 7 in HIV patients under antiretroviral therapy with low immune reconstitution*. PhD thesis, Bordeaux, 2015. 113
- Jilg W., Schmidt M., Deinhardt F., and Zachoval R. Hepatitis B vaccination: how long does protection last? *The Lancet*, 324(8400): 458, 1984. 58
- Johnson K., Webb P., Lange J., Murphy F., et al. Isolation and partial characterisation of a new virus causing acute haemorrhagic fever in Zaire. *The Lancet*, pages 569–571, 1977. 47
- Joyce A. R. and Palsson B. Ø. The model organism as a system: integrating 'omics' data sets. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 7(3): 198, 2006. 102
- Julg B. and Walker B. D. The Paradox of Incomplete CD4<sup>+</sup> Cell Count Restoration Despite Successful Antiretroviral Treatment and the Need to Start Highly Active Antiretroviral Therapy Early. *Clinical Infectious Diseases*, 48(6): 795–797, 2009. 109
- Kass R. E. and Steffey D. Approximate Bayesian inference in conditionally independent hierarchical models (parametric empirical Bayes models). *Journal of the American Statistical Association*, 84(407): 717–726, 1989. 71
- Kelley C. F., Kitchen C. M. R., Hunt P. W., Rodriguez B., Hecht F. M., Kitahata M., Crane H. M., Willig J., Mugavero M., Saag M., Martin J. N., and Deeks S. G. Incomplete Peripheral CD4<sup>+</sup> Cell Count Restoration in HIV-Infected Patients Receiving Long-Term Antiretroviral Treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 48(6): 787–794, 2009. 109
- Kennedy S. B., Bolay F., Kieh M., Grandits G., Badio M., Ballou R., Eckes R., Feinberg M., Follmann D., Grund B., et al. Phase 2 placebo-controlled trial of two vaccines to prevent Ebola in Liberia. *New England Journal of Medicine*, 377(15): 1438–1447, 2017. 52, 54
- Keshwara R., Johnson R. F., and Schnell M. J. Toward an effective Ebola virus vaccine. *Annual Review of Medicine*, 68: 371–386, 2017. 51
- Kibuuka H., Berkowitz N. M., Millard M., Enama M. E., Tindikahwa A., Sekiziyivu A. B., Costner P., Sitar S., Glover D., Hu Z., et al. Safety and immunogenicity of Ebola virus and Marburg virus glycoprotein DNA vaccines assessed separately and concomitantly in healthy Ugandan adults: a phase 1b, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet*, 385(9977): 1545–1554, 2015. 52
- Kim P. S., Lee P. P., and Levy D. Modeling regulation mechanisms in the immune system. *Journal of Theoretical Biology*, 246(1): 33–69, 2007. 44
- Kitahata M. M., Gange S. J., Abraham A. G., Merriman B., Saag M. S., Justice A. C., Hogg R. S., Deeks S. G., Eron J. J., Brooks J. T., et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *New England Journal of Medicine*, 360(18): 1815–1826, 2009. 109
- Kohler B. Mathematically modeling dynamics of T cell responses: predictions concerning the generation of memory cells. *Journal of Theoretical Biology*, 245(4): 669–676, 2007. 44

- Kozal M. J., Kroodsmas K., Winters M. A., Shafer R. W., Efron B., Katzenstein D. A., and Merigan T. C. Didanosine resistance in HIV-infected patients switched from zidovudine to didanosine monotherapy. *Annals of Internal Medicine*, 121(4): 263–268, 1994. 108
- Krause P. R., Bryant P. R., Clark T., Dempsey W., Henchal E., Michael N. L., Regules J. A., and Gruber M. F. Immunology of protection from Ebola virus infection. *Science translational medicine*, 7(286): 286ps11–286ps11, 2015. 56
- Kuhn E. and Lavielle M. Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models. *Computational Statistics & Data Analysis*, 49(4): 1020–1038, 2005. 73
- Kuhn J. H., Bao Y., Bavari S., Becker S., Bradfute S., Brister J. R., Bukreyev A. A., Chandran K., Davey R. A., Dolnik O., et al. Virus nomenclature below the species level: a standardized nomenclature for natural variants of viruses assigned to the family Filoviridae. *Archives of Virology*, 158(1): 301–311, 2013. 48
- Lalor M. K., Ben-Smith A., Gorak-Stolinska P., Weir R. E., Floyd S., Blitz R., Mvula H., Newport M. J., Branson K., McGrath N., et al. Population differences in immune responses to Bacille Calmette-Guerin vaccination in infancy. *The Journal of Infectious Diseases*, 199(6): 795–800, 2009. 42
- Lambe T., Bowyer G., and Ewer K. J. A review of Phase I trials of Ebola virus vaccines: what can we learn from the race to develop novel vaccines? *Phil. Trans. R. Soc. B*, 372(1721): 20160295, 2017. 51
- Lange C. G. and Lederman M. M. Immune reconstitution with antiretroviral therapies in chronic HIV-1 infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(1): 1–4, 2003. 109
- Lanzavecchia A. and Sallusto F. Human B cell memory. *Current Opinion in Immunology*, 21(3): 298–304, 2009. 58
- Larder B. A., Darby G., and Richman D. D. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science*, 243(4899): 1731–1734, 1989. 108
- Lavielle M. and Mentr  F. Estimation of population pharmacokinetic parameters of saquinavir in HIV patients with the MONOLIX software. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 34(2): 229–249, 2007. 73, 163
- Le D., Miller J. D., and Ganusov V. V. Mathematical modeling provides kinetic details of the human immune response to vaccination. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 4: 177, 2015. 45, 62, 65
- Ledgerwood J., Costner P., Desai N., Holman L., Enama M., Yamshchikov G., Mulangu S., Hu Z., Andrews C., Sheets R., et al. A replication defective recombinant Ad5 vaccine expressing Ebola virus GP is safe and immunogenic in healthy adults. *Vaccine*, 29(2): 304–313, 2010. 52, 54
- Ledgerwood J. E., Sullivan N. J., and Graham B. S. Chimpanzee Adenovirus Vector Ebola Vaccine—Preliminary Report. *New England journal of medicine*, 373(8): 776, 2015. 52, 54
- Ledgerwood J. E., DeZure A. D., Stanley D. A., Coates E. E., Novik L., Enama M. E., Berkowitz N. M., Hu Z., Joshi G., Ploquin A., et al. Chimpanzee adenovirus vector Ebola vaccine. *New England Journal of Medicine*, 376(10): 928–938, 2017. 52
- Lee H. Y., Topham D. J., Park S. Y., Hollenbaugh J., Treanor J., Mosmann T. R., Jin X., Ward B. M., Miao H., Holden-Wiltse J., et al. Simulation and prediction of the adaptive immune response to influenza A virus infection. *Journal of Virology*, 83(14): 7151–7165, 2009. 44
- Lee Y., Newport M., Goetghebuer T., Siegrist C.-A., Weiss H., Pollard A. J., Marchant A., Group M. T. S., et al. Influence of genetic and environmental factors on the immunogenicity of Hib vaccine in Gambian twins. *Vaccine*, 24(25): 5335–5340, 2006. 41
- Leino T., Auranen K., M kel  P., K yhty H., and Takala A. Dynamics of natural immunity caused by subclinical infections, case study on Haemophilus influenzae type b (Hib). *Epidemiology & Infection*, 125(3): 583–591, 2000. 60

## BIBLIOGRAPHY

- Lenz D. C., Kurz S. K., Lemmens E., Schoenberger S. P., Sprent J., Oldstone M. B., and Homann D. IL-7 regulates basal homeostatic proliferation of antiviral CD4<sup>+</sup> T cell memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(25): 9357–9362, 2004. 110
- Leone A., Rohankhedkar M., Okoye A., Legasse A., Axthelm M. K., Villinger F., Piatak M., Lifson J. D., Assouline B., Morre M., et al. Increased CD4<sup>+</sup> T cell levels during IL-7 administration of antiretroviral therapy-treated simian immunodeficiency virus-positive macaques are not dependent on strong proliferative responses. *The Journal of Immunology*, 185(3): 1650–1659, 2010. 110
- Lesaffre E. and Spiessens B. On the effect of the number of quadrature points in a logistic random-effects model: An example. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C*, 50: 325–335, 2001. 67
- Leuridan E., Hens N., Hutse V., Aerts M., and Van Damme P. Kinetics of maternal antibodies against rubella and varicella in infants. *Vaccine*, 29(11): 2222–2226, 2011. 58
- Levy Y., Sereti I., Tambussi G., Routy J., Lelievre J., Delfraissy J., Molina J., Fischl M., Goujard C., Rodriguez B., et al. Effects of recombinant human interleukin 7 on T-cell recovery and thymic output in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: results of a phase I/IIa randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Clinical Infectious Diseases*, 55(2): 291–300, 2012. 110
- Levy Y., Lacabartz C., Weiss L., Viard J.-P., Goujard C., Lelièvre J.-D., Boué F., Molina J.-M., Rouzioux C., Avettand-Fénoël V., et al. Enhanced T cell recovery in HIV-1-infected adults through IL-7 treatment. *The Journal of Clinical Investigation*, 119(4): 997–1007, 2009. 110
- Lévy Y., Lane C., Piot P., Beavogui A. H., Kieh M., Leigh B., Doumbia S., D’Ortenzio E., Lévy-Marchal C., Pierson J., et al. Prevention of Ebola virus disease through vaccination: where we are in 2018. *The Lancet*, 2018. 53
- Lewden C., Chêne G., Morlat P., Raffi F., Dupon M., Dellamonica P., Pellegrin J.-L., Katlama C., Dabis F., Leport C., et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm<sup>3</sup> on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 46(1): 72–77, 2007. 109
- Li J.-X., Hou L.-H., Meng F.-Y., Wu S.-P., Hu Y.-M., Liang Q., Chu K., Zhang Z., Xu J.-J., Tang R., et al. Immunity duration of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine and a homologous prime-boost immunisation in healthy adults in China: final report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *The Lancet Global Health*, 5(3): e324–e334, 2017. 52, 54
- Liu G., Wong G., Su S., Bi Y., Plummer F., Gao G. F., Kobinger G., and Qiu X. Clinical Evaluation of Ebola Virus Disease Therapeutics. *Trends in Molecular Medicine*, 23(9): 820–830, 2017. 51
- Liu W. B., Li Z. X., Du Y., and Cao G. W. Ebola virus disease: from epidemiology to prophylaxis. *Military Medical Research*, 2(1): 7, 2015. 49
- López E. L., Contrini M. M., Mistchenko A., Kieffer A., Baggaley R. F., Di Tanna G. L., Desai K., Rasuli A., and Armoni J. Modeling the long-term persistence of hepatitis A antibody after a two-dose vaccination schedule in Argentinean children. *The Pediatric infectious disease journal*, 34(4): 417–425, 2015. 60
- Louis T. A. Finding the observed information matrix when using the EM algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, pages 226–233, 1982. 67
- Mackall C. L., Fry T. J., Bare C., Morgan P., Galbraith A., and Gress R. E. IL-7 increases both thymic-dependent and thymic-independent T-cell regeneration after bone marrow transplantation. *Blood*, 97(5): 1491–1497, 2001. 110
- MacLeod M. K., Kappler J. W., and Marrack P. Memory CD4 T cells: generation, reactivation and re-assignment. *Immunology*, 130(1): 10–15, 2010. 36

- Magni L., Raimondo D. M., Dalla Man C., De Nicolao G., Kovatchev B., and Cobelli C. Model predictive control of glucose concentration in type I diabetic patients: An in silico trial. *Biomedical Signal Processing and Control*, 4(4): 338–346, 2009. 168
- Magwira C. A. and Taylor M. B. Composition of gut microbiota and its influence on the immunogenicity of oral rotavirus vaccines. *Vaccine*, 2018. 42
- Marbach D., Prill R. J., Schaffter T., Mattiussi C., Floreano D., and Stolovitzky G. Revealing strengths and weaknesses of methods for gene network inference. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010. 102
- Marquardt D. W. An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *Journal of the society for Industrial and Applied Mathematics*, 11(2): 431–441, 1963. 69
- Martin J. E., Sullivan N. J., Enama M. E., Gordon I. J., Roederer M., Koup R. A., Bailer R. T., Chakrabarti B. K., Bailey M. A., Gomez P. L., et al. A DNA vaccine for Ebola virus is safe and immunogenic in a phase I clinical trial. *Clinical and vaccine immunology*, 13(11): 1267–1277, 2006. 52
- Martin M. D. and Badovinac V. P. Influence of time and number of antigen encounters on memory CD8 T cell development. *Immunologic research*, 59(1-3): 35–44, 2014. 36
- Marzi A., Robertson S. J., Haddock E., Feldmann F., Hanley P. W., Scott D. P., Strong J. E., Kobinger G., Best S. M., and Feldmann H. VSV-EBOV rapidly protects macaques against infection with the 2014/15 Ebola virus outbreak strain. *Science*, 349(6249): 739–742, 2015. 56
- Mast T. C., Kierstead L., Gupta S. B., Nikas A. A., Kallas E. G., Novitsky V., Mbewe B., Pitisuttithum P., Schechter M., Vardas E., et al. International epidemiology of human pre-existing adenovirus (Ad) type-5, type-6, type-26 and type-36 neutralizing antibodies: correlates of high Ad5 titers and implications for potential HIV vaccine trials. *Vaccine*, 28(4): 950–957, 2010. 38
- Metzger W. G. and Vivas-Martínez S. Questionable efficacy of the rVSV-ZEBOV Ebola vaccine. *The Lancet*, 391(10125): 1021, 2018. 53
- Milligan I. D., Gibani M. M., Sewell R., Clutterbuck E. A., Campbell D., Plested E., Nuthall E., Voysey M., Silva-Reyes L., McElrath M. J., et al. Safety and immunogenicity of novel adenovirus type 26–and modified vaccinia Ankara–vectored Ebola vaccines: a randomized clinical trial. *JAMA*, 315(15): 1610–1623, 2016. 40, 52
- Montefiori D. C., Metch B., McElrath M. J., Self S., Weinhold K. J., Corey L., and Network H. V. T. Demographic factors that influence the neutralizing antibody response in recipients of recombinant HIV-1 gp120 vaccines. *The Journal of Infectious Diseases*, 190(11): 1962–1969, 2004. 41
- Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d’experts. Rapport 2017. Sous la direction du Pr. Philippe Morlat et sous l’égide du CNS et de l’ANRS, 2017. 108
- Morris C. N. Parametric empirical Bayes inference: theory and applications. *Journal of the American Statistical Association*, 78(381): 47–55, 1983. 71
- Mujanja E., Ssemaganda A., Ngauv P., Cubas R., Perrin H., Srinivasan D., Canderan G., Lawson B., Kopycinski J., Graham A. S., et al. Immune activation alters cellular and humoral responses to yellow fever 17D vaccine. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(7): 3147–3158, 2014. 42
- Nakaya H. I., Wrammert J., Lee E. K., Racioppi L., Marie-Kunze S., Haining W. N., Means A. R., Kasturi S. P., Khan N., Li G.-M., et al. Systems biology of vaccination for seasonal influenza in humans. *Nature Immunology*, 12(8): 786, 2011. 100
- Nakaya H. I., Hagan T., Duraisingham S. S., Lee E. K., Kwissa M., Rouphael N., Frasca D., Gersten M., Mehta A. K., Gaujoux R., et al. Systems analysis of immunity to influenza vaccination across multiple years and in diverse populations reveals shared molecular signatures. *Immunity*, 43(6): 1186–1198, 2015. 41

## BIBLIOGRAPHY

- Newport M., Goetghebuer T., Weiss H. A., Whittle H., Siegrist C.-A., and Marchant A. Genetic regulation of immune responses to vaccines in early life. *Genes and Immunity*, 5(2): 122, 2004. 41
- Nielsen C. M., White M. J., Bottomley C., Lusa C., Rodríguez-Galán A., Turner S. E., Goodier M. R., and Riley E. M. Impaired NK cell responses to pertussis and H1N1 influenza vaccine antigens in human cytomegalovirus-infected individuals. *The Journal of Immunology*, 194(10): 4657–4667, 2015. 42
- Nommensen F., Go S., and MacLaren D. Half-life of HBs antibody after hepatitis B vaccination: an aid to timing of booster vaccination. *The Lancet*, 334(8667): 847–849, 1989. 58, 59
- Nutt S. L., Hodgkin P. D., Tarlinton D. M., and Corcoran L. M. The generation of antibody-secreting plasma cells. *Nature Reviews Immunology*, 15(3): 160, 2015. 36
- O'Connor D. and Pollard A. J. Characterizing vaccine responses using host genomic and transcriptomic analysis. *Clinical infectious diseases*, 57(6): 860–869, 2013. 41
- O'Connor J. L., Smith C. J., Lampe F. C., Hill T., Gompels M., Hay P., Chadwick D., Fisher M., Ainsworth J., Gilson R., et al. Failure to achieve a CD4+ cell count response on combination antiretroviral therapy despite consistent viral load suppression. *AIDS*, 28(6): 919–924, 2014. 109
- O'Dempsey T. J., McArdle T., Ceesay S. J., Secka O., Demba E., Banya W. A., Francis N., and Greenwood B. M. Meningococcal antibody titres in infants of women immunised with meningococcal polysaccharide vaccine during pregnancy. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 74(1): F43–F46, 1996. 58
- Odendahl M., Mei H., Hoyer B. F., Jacobi A. M., Hansen A., Muehlinghaus G., Berek C., Hiepe F., Manz R., Radbruch A., et al. Generation of migratory antigen-specific plasma blasts and mobilization of resident plasma cells in a secondary immune response. *Blood*, 105(4): 1614–1621, 2005. 58
- Okamoto Y., Douek D. C., McFarland R. D., and Koup R. A. Effects of exogenous interleukin-7 on human thymus function. *Blood*, 99(8): 2851–2858, 2002. 110
- Opportunistic Infections Project Team Of The Collaboration Of Observational HIV Epidemiological Research In Europe (COHERE) In EuroCoord et al. CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-Infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study from COHERE. *PLOS Medicine*, 9(3): e1001194, 2012. 109
- Palella Jr F. J., Delaney K. M., Moorman A. C., Loveless M. O., Fuhrer J., Satten G. A., Aschman D. J., Holmberg S. D., and Investigators H. O. S. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine*, 338(13): 853–860, 1998. 108
- Palgen J.-L., Tchitchek N., Elhmouzi-Younes J., Delandre S., Namet I., Rosenbaum P., Dereuddre-Bosquet N., Martinon F., Cosma A., Lévy Y., et al. Prime and boost vaccination elicit a distinct innate myeloid cell immune response. *Scientific reports*, 8(1): 3087, 2018. 100
- Pape K. A., Taylor J. J., Maul R. W., Gearhart P. J., and Jenkins M. K. Different B cell populations mediate early and late memory during an endogenous immune response. *Science*, 331(6021): 1203–1207, 2011. 36
- Pappalardo F., Pennisi M., Castiglione F., and Motta S. Vaccine protocols optimization: in silico experiences. *Biotechnology advances*, 28(1): 82–93, 2010. 118
- Pappalardo F., Russo G., Tshinanu F. M., and Viceconti M. In silico clinical trials: concepts and early adoptions. *Briefings in Bioinformatics*, 2018. 169
- Pasin C., Dufour F., Villain L., Zhang H., and Thiébaud R. Controlling IL-7 Injections in HIV-Infected Patients. *Bulletin of Mathematical Biology*, 80(9): 2349–2377, 2018. 119

- Patel C., Brotherton J. M., Pillsbury A., Jayasinghe S., Donovan B., Macartney K., and Marshall H. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Eurosurveillance*, 23(41): 1700737, 2018. 38
- Peng S. A general stochastic maximum principle for optimal control problems. *SIAM Journal on control and optimization*, 28(4): 966–979, 1990. 121
- Perelson A. S. Modelling viral and immune system dynamics. *Nature Reviews Immunology*, 2(1): 28, 2002. 44
- Perelson A. S. and Ribeiro R. M. Modeling the within-host dynamics of HIV infection. *BMC Biology*, 11(1): 96, 2013. 44
- Perelson A. S., Kirschner D. E., and de Boer R. Dynamics of HIV infection of CD4+ T cells. *Mathematical Biosciences*, 114(1): 81–125, 1993. 44
- Peters C. and Peters J. An introduction to Ebola: the virus and the disease. *The Journal of Infectious Diseases*, 179(Supplement\_1): ix–xvi, 1999. 47
- Plotkin S. History of vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(34): 12283–12287, 2014. 37
- Plotkin S. A. Correlates of protection induced by vaccination. *Clinical and Vaccine Immunology*, 17(7): 1055–1065, 2010. 40, 57
- Pollard A. J., Perrett K. P., and Beverley P. C. Maintaining protection against invasive bacteria with protein–polysaccharide conjugate vaccines. *Nature Reviews Immunology*, 9(3): 213, 2009. 40
- Pontryagin L. S. *Mathematical theory of optimal processes*. Routledge, 1987. 117
- Pool V., Tomovici A., Johnson D. R., Greenberg D. P., and Decker M. D. Humoral immunity 10 years after booster immunization with an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine in the USA. *Vaccine*, 36(17): 2282–2287, 2018. 58
- Post T. M., Freijer J. I., Ploeger B. A., and Danhof M. Extensions to the visual predictive check to facilitate model performance evaluation. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 35(2): 185, 2008. 71
- Prague M., Commenges D., Drylewicz J., and Thiébaut R. Treatment Monitoring of HIV-Infected Patients based on Mechanistic Models. *Biometrics*, 68(3): 902–911, 2012. 71
- Prague M., Commenges D., Guedj J., Drylewicz J., and Thiébaut R. NIMROD : A program for inference via a normal approximation of the posterior in models with random. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 111(2): 447–458, 2013a. 65, 163
- Prague M., Commenges D., and Thiébaut R. Dynamical models of biomarkers and clinical progression for personalized medicine: The HIV context. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(7): 954–965, 2013b. 44
- Prague M., Pasin C., Wittkop L., Duffau P., Lazaro E., Cazanave C., Vareil M., Bonnet F., and Thiébaut R. In silico clinical trials for evaluation of HIV short-cycles strategies. Poster presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), 2018. 169
- PREVAIL II Writing Group. A randomized, controlled trial of ZMapp for Ebola virus infection. *New England Journal of Medicine*, 375(15): 1448–1456, 2016. 51
- Priddy F. H., Brown D., Kublin J., Monahan K., Wright D. P., Lalezari J., Santiago S., Marmor M., Lally M., Novak R. M., et al. Safety and immunogenicity of a replication-incompetent adenovirus type 5 HIV-1 clade B gag/pol/nef vaccine in healthy adults. *Clinical Infectious Diseases*, 46(11): 1769–1781, 2008. 38



## BIBLIOGRAPHY

- Prokopiou S. A., Barbarroux L., Bernard S., Mafille J., Leverrier Y., Arpin C., Marvel J., Gandrillon O., and Crauste F. Multiscale modeling of the early CD8 T-cell immune response in lymph nodes: an integrative study. *Computation*, 2(4): 159–181, 2014. 43
- Pulendran B. Systems vaccinology: probing humanity’s diverse immune systems with vaccines. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(34): 12300–12306, 2014. 41, 100
- Pulendran B. and Ahmed R. Translating innate immunity into immunological memory: implications for vaccine development. *Cell*, 124(4): 849–863, 2006. 100
- Pulendran B. and Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nature Immunology*, 12(6): 509, 2011. 39
- Pulendran B., Li S., and Nakaya H. I. Systems vaccinology. *Immunity*, 33(4): 516–529, 2010. 99
- Puszynski K., Gandolfi A., and d’Onofrio A. The role of stochastic gene switching in determining the pharmacodynamics of certain drugs: basic mechanisms. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 43(4): 395–410, 2016. 119
- Querec T. D., Akondy R. S., Lee E. K., Cao W., Nakaya H. I., Teuwen D., Pirani A., Gernert K., Deng J., Marzolf B., et al. Systems biology approach predicts immunogenicity of the yellow fever vaccine in humans. *Nature Immunology*, 10(1): 116, 2009. 100
- Radbruch A., Muehlinghaus G., Luger E. O., Inamine A., Smith K. G., Dörner T., and Hiepe F. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nature Reviews Immunology*, 6(10): 741, 2006. 58
- Rampling T., Ewer K., Bowyer G., Wright D., Imoukhuede E. B., Payne R., Hartnell F., Gibani M., Bliss C., Minhinick A., et al. A monovalent chimpanzee adenovirus Ebola vaccine — preliminary report. *New England Journal of Medicine*, pages 150202093719007–150202093719007, 2015. 52, 54
- Ramshaw I. A. and Ramsay A. J. The prime-boost strategy: exciting prospects for improved vaccination. *Immunology today*, 21(4): 163–165, 2000. 40
- Rappuoli R., Mandl C. W., Black S., and De Gregorio E. Vaccines for the twenty-first century society. *Nature Reviews Immunology*, 11(12): 865, 2011. 37
- Rappuoli R., Siena E., and Finco O. Will Systems Biology Deliver Its Promise and Contribute to the Development of New or Improved Vaccines? Systems Biology Views of Vaccine Innate and Adaptive Immunity. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, page a029256, 2017. 102
- Rechtien A., Richert L., Lorenzo H., Martrus G., Hejblum B., Dahlke C., Kasonta R., Zinser M., Stubbe H., Matschl U., et al. Systems vaccinology identifies an early innate immune signature as a correlate of antibody responses to the Ebola vaccine rVSV-ZEBOV. *Cell Reports*, 20(9): 2251–2261, 2017. 100
- Regules J. A., Beigel J. H., Paolino K. M., Voell J., Castellano A. R., Hu Z., Muñoz P., Moon J. E., Ruck R. C., Bennett J. W., et al. A recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine. *New England Journal of Medicine*, 376(4): 330–341, 2017. 53, 55
- Renard D., Bruckers L., Molenberghs G., Vellinga A., and Van Damme P. Repeated-measures models to evaluate a hepatitis B vaccination programme. *Statistics in Medicine*, 20(6): 951–963, 2001. 60
- Rerks-Ngarm S., Pitisuttithum P., Nitayaphan S., Kaewkungwal J., Chiu J., Paris R., Prem Sri N., Namwat C., de Souza M., Adams E., et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *New England Journal of Medicine*, 361(23): 2209–2220, 2009. 40
- Ribeiro R. M., Mohri H., Ho D. D., and Perelson A. S. In vivo dynamics of T cell activation, proliferation, and death in HIV-1 infection: why are CD4+ but not CD8+ T cells depleted? *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(24): 15572–15577, 2002. 65
- Rostami-Hodjegan A. and Tucker G. T. Simulation and prediction of in vivo drug metabolism in human populations from in vitro data. *Nature Reviews Drug Discovery*, 6(2): 140, 2007. 168

- Rougeron V., Feldmann H., Grard G., Becker S., and Leroy E. Ebola and Marburg haemorrhagic fever. *Journal of Clinical Virology*, 64: 111–119, 2015. 48
- Sallusto F., Lanzavecchia A., Araki K., and Ahmed R. From vaccines to memory and back. *Immunity*, 33(4): 451–463, 2010. 40
- Samson A., Lavielle M., and Mentr  F. The SAEM algorithm for group comparison tests in longitudinal data analysis based on non-linear mixed-effects model. *Statistics in Medicine*, 26(27): 4860–4875, 2007. 73
- Sarwar U. N., Costner P., Enama M. E., Berkowitz N., Hu Z., Hendel C. S., Sitar S., Plummer S., Mulangu S., Bailer R. T., et al. Safety and immunogenicity of DNA vaccines encoding Ebola virus and Marburgvirus wild-type glycoproteins in a phase I clinical trial. *The Journal of Infectious Diseases*, 211(4): 549–557, 2014. 52
- Savy M., Edmond K., Fine P. E., Hall A., Hennig B. J., Moore S. E., Mulholland K., Schaible U., and Prentice A. M. Landscape analysis of interactions between nutrition and vaccine responses in children. *The Journal of Nutrition*, 139(11): 2154S–2218S, 2009. 41
- Seddon B., Tomlinson P., and Zamoyska R. Interleukin 7 and T cell receptor signals regulate homeostasis of CD4 memory cells. *Nature Immunology*, 4(7): 680, 2003. 34
- Seder R. A. and Ahmed R. Similarities and differences in CD4+ and CD8+ effector and memory T cell generation. *Nature Immunology*, 4(9): 835, 2003. 36
- Seiden P. E. and Celada F. A model for simulating cognate recognition and response in the immune system. *Journal of Theoretical Biology*, 158(3): 329–357, 1992. 43
- Seidman J. C., Richard S. A., Viboud C., and Miller M. A. Quantitative review of antibody response to inactivated seasonal influenza vaccines. *Influenza and other respiratory viruses*, 6(1): 52–62, 2012. 41
- Sereti I., Dunham R. M., Spritzler J., Aga E., Proschan M. A., Medvik K., Battaglia C. A., Landay A. L., Pahwa S., Fischl M. A., et al. IL-7 administration drives T cell-cycle entry and expansion in HIV-1 infection. *Blood*, 113(25): 6304–6314, 2009. 110
- Sheets R. L., Stein J., Bailer R. T., Koup R. A., Andrews C., Nason M., He B., Koo E., Trotter H., Duffy C., et al. Biodistribution and toxicological safety of adenovirus type 5 and type 35 vectored vaccines against human immunodeficiency virus-1 (HIV-1), Ebola, or Marburg are similar despite differing adenovirus serotype vector, manufacturer’s construct, or gene inserts. *Journal of Immunotoxicology*, 5(3): 315–335, 2008. 98
- Shen Y., Meng Q., and Shi P. Maximum principle for mean-field jump–diffusion stochastic delay differential equations and its application to finance. *Automatica*, 50(6): 1565–1579, 2014. 121
- Shen-Orr S. S. and Furman D. Variability in the immune system: of vaccine responses and immune states. *Current Opinion in Immunology*, 25(4): 542–547, 2013. 41
- Sissoko D., Laouenan C., Folkesson E., M’lebing A.-B., Beavogui A.-H., Baize S., Camara A.-M., Maes P., Shepherd S., Danel C., et al. Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI Trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLOS Medicine*, 13(3): e1001967, 2016. 51
- Slifka M. K., Antia R., Whitmire J. K., and Ahmed R. Humoral immunity due to long-lived plasma cells. *Immunity*, 8(3): 363–372, 1998. 58
- Sridhar S., Luedtke A., Langevin E., Zhu M., Bonaparte M., Machabert T., Savarino S., Zambano B., Moureau A., Khromava A., et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *New England Journal of Medicine*, 2018. 41
- Stanley D. A., Honko A. N., Asiedu C., Trefry J. C., Lau-Kilby A. W., Johnson J. C., Hensley L., Ammendola V., Abbate A., Grazioli F., et al. Chimpanzee adenovirus vaccine generates acute and durable protective immunity against ebolavirus challenge. *Nature Medicine*, 20(10): 1126, 2014. 56

## BIBLIOGRAPHY

- Stengel R. F. Mutation and control of the human immunodeficiency virus. *Mathematical Biosciences*, 213(2): 93–102, 2008. 118
- Stephenson K. E., T D’Couto H., and Barouch D. H. New concepts in HIV-1 vaccine development. *Current Opinion in Immunology*, 41: 39–46, 2016. 39
- Sullivan N. J., Martin J. E., Graham B. S., and Nabel G. J. Correlates of protective immunity for Ebola vaccines: implications for regulatory approval by the animal rule. *Nature Reviews Microbiology*, 7(5): 393, 2009. 56
- Sullivan N. J., Hensley L., Asiedu C., Geisbert T. W., Stanley D., Johnson J., Honko A., Olinger G., Bailey M., Geisbert J. B., et al. CD8+ cellular immunity mediates rAd5 vaccine protection against Ebola virus infection of nonhuman primates. *Nature Medicine*, 17(9): 1128, 2011. 56
- Tan J. T., Dudl E., LeRoy E., Murray R., Sprent J., Weinberg K. I., and Surh C. D. IL-7 is critical for homeostatic proliferation and survival of naive T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(15): 8732–8737, 2001. 110
- Tapia M. D., Sow S. O., Lyke K. E., Haidara F. C., Diallo F., Doumbia M., Traore A., Coulibaly F., Kodio M., Onwuchekwa U., et al. Use of ChAd3-EBO-Z Ebola virus vaccine in Malian and US adults, and boosting of Malian adults with MVA-BN-Filo: a phase 1, single-blind, randomised trial, a phase 1b, open-label and double-blind, dose-escalation trial, and a nested, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet infectious diseases*, 16(1): 31–42, 2016. 40, 52, 54
- Tarlinton D. and Good-Jacobson K. Diversity among memory B cells: origin, consequences, and utility. *Science*, 341(6151): 1205–1211, 2013. 58
- Taylor J. J., Jenkins M. K., and Pape K. A. Heterogeneity in the differentiation and function of memory B cells. *Trends in Immunology*, 33(12): 590–597, 2012. 37
- Theeten H., Van Herck K., Van Der Meer O., Crasta P., Van Damme P., and Hens N. Long-term antibody persistence after vaccination with a 2-dose Havrix™(inactivated hepatitis A vaccine): 20 years of observed data, and long-term model-based predictions. *Vaccine*, 33(42): 5723–5727, 2015. 60
- Thiébaud R., Lewden C., and Chêne G. Epidemiology of discordant virologic and immunologic responses in HIV-1 infected patients. *Medecine et maladies infectieuses*, 35: S31–2, 2005. 109
- Thiébaud R. and Walker S. Commentary When it is better to estimate a slope with only one point. *QJM Quaterly Journal of Medicine*, 101(10): 821–4, 2008. 65
- Thiébaud R., Drylewicz J., Prague M., Lacabaratz C., Beq S., Jarne A., Croughs T., Sekaly R.-P., Lederman M. M., Sereti I., et al. Quantifying and predicting the effect of exogenous interleukin-7 on CD4+ T cells in HIV-1 infection. *PLOS Computational Biology*, 10(5): e1003630, 2014. 110, 111, 120, 161
- Thiébaud R., Jarne A., Routy J.-P., Sereti I., Fischl M., Ive P., Speck R. F., D’offizi G., Casari S., Commenges D., et al. Repeated cycles of recombinant human interleukin 7 in HIV-infected patients with low CD4 T-cell reconstitution on antiretroviral therapy: results of 2 phase II multicenter studies. *Clinical Infectious Diseases*, 62(9): 1178–1185, 2016. 113, 114, 120
- Thorson A., Formenty P., Lofthouse C., and Broutet N. Systematic review of the literature on viral persistence and sexual transmission from recovered ebola survivors: evidence and recommendations. *BMJ open*, 6(1): e008859, 2016. 49
- UNAIDS. Unaid data 2017, 2017. 105
- Ura T., Okuda K., and Shimada M. Developments in viral vector-based vaccines. *Vaccines*, 2(3): 624–641, 2014. 38
- Van Damme P., Thoelen S., Cramm M., De Groote K., Safary A., and Meheus A. Inactivated hepatitis A vaccine: reactogenicity, immunogenicity, and long-term antibody persistence. *Journal of Medical Virology*, 44(4): 446–451, 1994. 59

- Van der Vaart A. W. Asymptotic statistics (Cambridge series in statistical and probabilistic mathematics). 2000. 70
- van Leeuwen E. M., Sprent J., and Surh C. D. Generation and maintenance of memory CD4+ T cells. *Current Opinion in Immunology*, 21(2): 167–172, 2009. 36
- Van Loveren H., Van Amsterdam J., Vandebriel R. J., Kimman T. G., Rümke H. C., Steerenberg P. S., and Vos J. G. Vaccine-induced antibody responses as parameters of the influence of endogenous and environmental factors. *Environmental health perspectives*, 109(8): 757, 2001. 41
- Vella A. T., Dow S., Potter T. A., Kappler J., and Marrack P. Cytokine-induced survival of activated T cells in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(7): 3810–3815, 1998. 110
- Venkatraman N., Silman D., Folegatti P. M., and Hill A. V. Vaccines against Ebola virus. *Vaccine*, 36(36): 5454–5459, 2018. 51
- Viceconti M., Henney A., and Morley-Fletcher E. In silico clinical trials: how computer simulation will transform the biomedical industry. *International Journal of Clinical Trials*, 3(2): 37–46, 2016. 168
- Vidor E. Evaluation of the persistence of vaccine-induced protection with human vaccines. *Journal of comparative pathology*, 142: S96–S101, 2010. 60
- Vilajeliu A., Ferrer L., Munrós J., Goncé A., López M., Costa J., Bayas J. M., Group P. W., et al. Pertussis vaccination during pregnancy: Antibody persistence in infants. *Vaccine*, 34(33): 3719–3722, 2016. 58
- Vodovotz Y., Xia A., Read E. L., Bassaganya-Riera J., Hafler D. A., Sontag E., Wang J., Tsang J. S., Day J. D., Kleinstein S. H., et al. Solving immunology? *Trends in Immunology*, 38(2): 116–127, 2017. 43, 171
- Volberding P. A., Lagakos S. W., Koch M. A., Pettinelli C., Myers M. W., Booth D. K., Balfour Jr H. H., Reichman R. C., Bartlett J. A., Hirsch M. S., et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: a controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *New England Journal of Medicine*, 322(14): 941–949, 1990. 108
- Voysey M., Pollard A. J., Sadarangani M., and Fanshawe T. R. Prevalence and decay of maternal pneumococcal and meningococcal antibodies: A meta-analysis of type-specific decay rates. *Vaccine*, 35(43): 5850–5857, 2017. 58
- Wang Y., Li J., Hu Y., Liang Q., Wei M., and Zhu F. Ebola vaccines in clinical trial: the promising candidates. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 13(1): 153–168, 2017. 51
- Wherry E. J. and Ahmed R. Memory CD8 T-cell differentiation during viral infection. *Journal of Virology*, 78(11): 5535–5545, 2004. 40
- White M. T., Verity R., Griffin J. T., Asante K. P., Owusu-Agyei S., Greenwood B., Drakeley C., Gesase S., Lusingu J., Ansong D., et al. Immunogenicity of the RTS, S/AS01 malaria vaccine and implications for duration of vaccine efficacy: secondary analysis of data from a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet infectious diseases*, 15(12): 1450–1458, 2015. 60
- WHO. Ebola virus disease, 2018a. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>. 49, 50
- WHO. Ebola virus disease. Democratic Republic of Congo. External situation report 17, 2018b. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273348/SITREP\\_EVD\\_DRC\\_20180725-eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273348/SITREP_EVD_DRC_20180725-eng.pdf). 50
- WHO. Ebola virus disease. Democratic Republic of Congo. External situation report 3, 2018c. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274258/SITREP\\_EVD\\_DRC\\_20180820-eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274258/SITREP_EVD_DRC_20180820-eng.pdf). 50

## BIBLIOGRAPHY

- WHO. Categorization and prioritization of drugs for consideration for testing or use in patients infected with Ebola, 2015. [http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/2015\\_0703TablesEbolaDrugs.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/2015_0703TablesEbolaDrugs.pdf?ua=1). 51
- WHO. 10 facts on immunization, 2018d. <http://www.who.int/features/factfiles/immunization/en/>. 37
- WHO. Measles: key facts, 2018e. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/measles>. 38
- WHO. Correlates of vaccine-induced protection: methods and implications, 2013. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84288/WHO\\_IVB\\_13.01\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84288/WHO_IVB_13.01_eng.pdf?sequence=1). 56
- WHO. Infection prevention and control guidance for care of patients in health-care settings, with focus on Ebola, interim guidance, 2016a. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/131828/WHO\\_EVD\\_Guidance\\_IPC\\_14.1\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/131828/WHO_EVD_Guidance_IPC_14.1_eng.pdf?sequence=1). 50
- WHO. Situation report. Ebola virus disease. 10 June 2016. Geneva, Switzerland, 2016b. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208883/ebolasitrep\\_10Jun2016\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208883/ebolasitrep_10Jun2016_eng.pdf?sequence=1). 49
- WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa — the first 9 months of the epidemic and forward projections. *New England Journal of Medicine*, 371(16): 1481–1495, 2014. 50
- Wiedermann G., Kundi M., Ambrosch F., Safary A., D’hondt E., and Delem A. Inactivated hepatitis A vaccine: long-term antibody persistence. *Vaccine*, 15(6-7): 612–615, 1997. 60
- Wiens B. L., Bohidar N. R., Pigeon J. G., Egan J., Hurni W., Brown L., Kuter B. J., and Nalin D. R. Duration of protection from clinical hepatitis A disease after vaccination with VAQTA®. *Journal of Medical Virology*, 49(3): 235–241, 1996. 59
- Williams W. B., Han Q., and Haynes B. F. Cross-reactivity of HIV vaccine responses and the microbiome. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 13(1): 9–14, 2018. 42
- Wilson J. N., Nokes D. J., Medley G. F., and Shouval D. Mathematical model of the antibody response to hepatitis B vaccines: implications for reduced schedules. *Vaccine*, 25(18): 3705–3712, 2007. 61
- Winkelmann S., Schütte C., and von Kleist M. Markov control processes with rare state observation: Theory and application to treatment scheduling in HIV-1. *Communications in Mathematical Sciences*, 12(5): 859–877, 2014. 119
- Winslow R. L., Milligan I. D., Voysey M., Luhn K., Shukarev G., Douoguih M., and Snape M. D. Immune Responses to Novel Adenovirus Type 26 and Modified Vaccinia Virus Ankara–Vectored Ebola Vaccines at 1 Year. *JAMA*, 317(10): 1075–1077, 2017. 52, 55
- Wong G., Richardson J. S., Pillet S., Patel A., Qiu X., Alimonti J., Hogan J., Zhang Y., Takada A., Feldmann H., et al. Immune parameters correlate with protection against Ebola virus infection in rodents and nonhuman primates. *Science translational medicine*, 4(158): 158ra146–158ra146, 2012. 56
- Wu S., Liu Z.-P., Qiu X., and Wu H. Modeling genome-wide dynamic regulatory network in mouse lungs with influenza infection using high-dimensional ordinary differential equations. *PLOS ONE*, 9(5): e95276, 2014. 102
- Yang Y., Xiao Y., and Wu J. Pulse HIV vaccination: feasibility for virus eradication and optimal vaccination schedule. *Bulletin of Mathematical Biology*, 75(5): 725–751, 2013. 118
- Yates A., Chan C. C., Callard R. E., George A. J., and Stark J. An approach to modelling in immunology. *Briefings in Bioinformatics*, 2(3): 245–257, 2001. 44
- Yong J. and Zhou X. Y. *Stochastic controls: Hamiltonian systems and HJB equations*, volume 43. Springer Science & Business Media, 1999. 119

- Yotebieng M., Maskew M., and Van Rie A. CD4 gain percentile curves for monitoring response to antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *AIDS*, 29(9): 1067, 2015. 109
- Young J., Psychogiou M., Meyer L., Ayayi S., Grabar S., Raffi F., Reiss P., Gazzard B., Sharland M., Gutierrez F., et al. CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-Infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study from COHERE. *PLOS Medicine*, page e1001194, 2012. 108
- Yu J., Smith V. A., Wang P. P., Hartemink A. J., and Jarvis E. D. Advances to bayesian network inference for generating causal networks from observational biological data. *Bioinformatics*, 20(18): 3594–3603, 2004. 102
- Zeiser S., Franz U., and Liebscher V. Autocatalytic genetic networks modeled by piecewise-deterministic Markov processes. *Journal of Mathematical Biology*, 60(2): 207, 2010. 164
- Zhu F.-C., Hou L.-H., Li J.-X., Wu S.-P., Liu P., Zhang G.-R., Hu Y.-M., Meng F.-Y., Xu J.-J., Tang R., et al. Safety and immunogenicity of a novel recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in China: preliminary report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *The Lancet*, 385(9984): 2272–2279, 2015. 52
- Zhu F.-C., Wurie A. H., Hou L.-H., Liang Q., Li Y.-H., Russell J. B., Wu S.-P., Li J.-X., Hu Y.-M., Guo Q., et al. Safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in Sierra Leone: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*, 389(10069): 621–628, 2017. 52, 54



## **Modélisation et optimisation de la réponse à des vaccins et à des interventions immunothérapeutiques. Application au virus Ebola et au VIH.**

**Résumé :** Les vaccins ont été une grande réussite en matière de santé publique au cours des dernières années. Cependant, le développement de vaccins efficaces contre les maladies infectieuses telles que le VIH ou le virus Ebola reste un défi majeur. Cela peut être attribué à notre manque de connaissances approfondies en immunologie et sur le mode d'action de la mémoire immunitaire. Les modèles mathématiques peuvent aider à comprendre les mécanismes de la réponse immunitaire, à quantifier les processus biologiques sous-jacents et à développer des vaccins fondés sur un rationnel scientifique. Nous présentons un modèle mécaniste de la dynamique de la réponse immunitaire humorale après injection d'un vaccin Ebola basé sur des équations différentielles ordinaires. Les paramètres du modèle sont estimés par maximum de vraisemblance dans une approche populationnelle qui permet de quantifier le processus de la réponse immunitaire et ses facteurs de variabilité. Le schéma vaccinal n'a d'impact que sur la réponse à court terme, alors que des différences significatives entre des sujets de différentes régions géographiques sont observées à plus long terme. Cela pourrait avoir des implications dans la conception des futurs essais cliniques. Ensuite, nous développons un outil numérique basé sur la programmation dynamique pour optimiser des schémas d'injections répétées. Nous nous intéressons en particulier à des patients infectés par le VIH sous traitement mais incapables de reconstruire leur système immunitaire. Des injections répétées d'un produit immunothérapeutique (IL-7) sont envisagées pour améliorer la santé de ces patients. Le processus est modélisé par un modèle de Markov déterministe par morceaux et des résultats récents de la théorie du contrôle impulsif permettent de résoudre le problème numériquement à l'aide d'une suite itérative. Nous montrons dans une preuve de concept que cette méthode peut être appliquée à un certain nombre de pseudo-patients. Dans l'ensemble, ces résultats s'intègrent dans un effort de développer des méthodes sophistiquées pour analyser les données d'essais cliniques afin de répondre à des questions cliniques concrètes.

**Mots clés :** Modèles mécanistes ; Equations différentielles ordinaires ; Maximisation de la vraisemblance ; Modèles linéaires mixtes ; Contrôle optimal ; Processus de Markov déterministes par morceaux ; Programmation dynamique ; Vaccin ; Ebola ; Réponse immunitaire ; Durabilité ; Facteurs de variabilité ; VIH ; Immunothérapie ; Injections répétées.

### **Modeling and optimizing the response to vaccines and immunotherapeutic interventions. Application to Ebola virus and HIV.**

**Abstract:** Vaccines have been one of the most successful developments in public health in the last years. However, a major challenge still resides in developing effective vaccines against infectious diseases such as HIV or Ebola virus. This can be attributed to our lack of deep knowledge in immunology and the mode of action of immune memory. Mathematical models can help understanding the mechanisms of the immune response, quantifying the underlying biological processes and eventually developing vaccines based on a solid rationale. First, we present a mechanistic model for the dynamics of the humoral immune response following Ebola vaccine immunizations based on ordinary differential equations. The parameters of the model are estimated by likelihood maximization in a population approach, which allows to quantify the process of the immune response and its factors of variability. The vaccine regimen is found to impact only the response on a short term, while significant differences between subjects of different geographic regions are found at a longer term. This could have implications in the design of future clinical trials. Then, we develop a numerical tool based on dynamic programming for optimizing schedule of repeated injections. In particular, we focus on HIV-infected patients under treatment but unable to recover their immune system. Repeated injections of an immunotherapeutic product (IL-7) are considered for improving the health of these patients. The process is first modeled by a piecewise deterministic Markov model and recent results of the impulse control theory allow to solve the problem numerically with an iterative sequence. We show in a proof-of-concept that this method can be applied to a number of pseudo-patients. All together, these results are part of an effort to develop sophisticated methods for analyzing data from clinical trials to answer concrete clinical questions.

**Key words:** Mechanistic modeling; Ordinary differential equations; Likelihood maximization; Linear mixed models; Optimal control; Piecewise deterministic Markov processes; Dynamic programming; Vaccine; Ebola; Immune response; Durability; Variability factors; HIV; Immunotherapy; Repeated injections.

**Discipline :** Santé publique – option : Biostatistiques

**Laboratoire :** Unité INSERM U1219, Bordeaux Population Health Center - INRIA - Université de Bordeaux  
146 rue Léo Saignat 33000 Bordeaux, FRANCE